
22102047806

ALCALOÏDES

HISTOIRE, PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES
EXTRACTION, ACTION PHYSIOLOGIQUE, EFFETS THÉRAPEUTIQUES
TOXICOLOGIE, OBSERVATIONS
USAGES EN MÉDECINE, FORMULES, ETC.

PAR

B. DUPUY

Pharmacien de 1re classe de l'École supérieure de Pharmacie de Paris
Membre correspondant de l'Académie royale de médecine de Rome, de l'Académie impériale de médecine
et chirurgie de Saint-Petersbourg, de l'Académie impériale de médecine et chirurgie de Rio-de Janeiro
de l'Académie royale de médecine de Murcie
de l'Académie des sciences de la Nouvelle-Orléans, des Sociétés de chimie, de thérapeutique
de médecine pratique, de pharmacie, d'hygiène de Paris, des Sociétés médicales de Lisbonne
Belgrade, Santiago, Clermont, etc.
Commandeur de l'Ordre impérial de l'Osmanie et du Medjidié de Turquie, de l'Ordre de Daniel Ier du Montenegro
de l'Ordre royal de Saint-Sawa de Serbie, de l'Ordre royal de Kapiolani
de l'Ordre de la Rédemption africaine
Officier d'Académie de France, de l'Ordre royal de l'Etoile de Roumanie
de l'Ordre royal de Takovo de Serbie, de l'Ordre du Libérateur du Venezuela
Chevalier de l'Ordre royal du Christ du Portugal
de l'Ordre royal de la Couronne d'Italie
de l'Ordre impérial de Saint-Stanislas de Russie
de l'Ordre du Mérite civil de François-Joseph d'Autriche
Décoré de l'Ordre impérial de Sainte-Anne de Russie
et concours de 1888, prix Desportes (encouragement de 800 francs
etc., etc., etc.

TOME II.

PREMIÈRE ÉDITION

FRANCE
Paris, 15, passage de la Main-d'Or

BELGIQUE
Bruxelles, 8, rue du Pépin

EN VENTE CHEZ LES PRINCIPAUX LIBRAIRES

1889

ALCALOÏDES

ALCALOÏDES

HISTOIRE, PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES
EXTRACTION, ACTION PHYSIOLOGIQUE, EFFETS THÉRAPEUTIQUES
TOXICOLOGIE, OBSERVATIONS
USAGES EN MÉDECINE, FORMULES, ETC.

PAR

B. DUPUY

Pharmacien de 1re classe de l'École supérieure de Pharmacie de Paris
Membre correspondant de l'Académie royale de médecine de Rome, de l'Académie impériale de médecine
et chirurgie de Saint-Pétersbourg, de l'Académie impériale de médecine et chirurgie de Rio-de-Janeiro
de l'Académie royale de médecine de Murcie
de l'Académie des sciences de la Nouvelle-Orléans, des Sociétés de chimie, de thérapeutique
de médecine pratique, de pharmacie, d'hygiène de Paris, des Sociétés médicales de Lisbonne
Belgrade, Santiago, Clermont, etc.
Commandeur de l'Ordre impérial de l'Osmanie et du Medjidié de Turquie, de l'Ordre de Daniel Ier du Monténégro
de l'Ordre royal de Saint-Sawa de Serbie, de l'Ordre royal de Kapiolani
de l'Ordre de la Rédemption africaine
Officier d'Académie de France, de l'Ordre royal de l'Étoile de Roumanie
de l'Ordre royal de Takovo de Serbie, de l'Ordre du Libérateur du Venezuela
Chevalier de l'Ordre royal du Christ du Portugal
de l'Ordre royal de la Couronne d'Italie
de l'Ordre impérial de Saint-Stanislas de Russie
de l'Ordre du Mérite civil de François-Joseph d'Autriche
etc., etc., etc.

TOME II.

PREMIÈRE ÉDITION

FRANCE	BELGIQUE
Paris, 15, passage de la Main-d'Or	Bruxelles, 8, rue du Pépin

EN VENTE CHEZ LES PRINCIPAUX LIBRAIRES

1889

PRÉFACE

A ceux qui nieraient les progrès qu'a faits l'art de guérir à notre époque, je conseillerais de parcourir les deux importants volumes que publie M. B. Dupuy et que je suis heureux de présenter au public médical. On y verrait qu'aidée par la chimie, appuyée sur la thérapeutique et la physiologie expérimentales, la médecine s'enrichit chaque jour de nouveaux principes actifs puisés dans le règne végétal. Cette découverte des alcaloïdes est en somme de date bien récente et c'est à notre siècle qu'en revient tout l'honneur. Il suffit de feuilleter cet ouvrage, où les alcaloïdes se trouvent groupés dans leur ordre alphabétique, pour voir combien leur nombre s'est accru depuis les premiers travaux de Fourcroy, de Pelletier et de Caventou.

C'est là un fait qui constitue non seulement un réel progrès dans le domaine scientifique, mais surtout qui a modifié profondément nos applications thérapeutiques et l'étude pharmaco-dynamique de nos drogues végétales.

Substituer à l'action de la plante médicinale dont la composition et les effets varient selon l'époque où elle est récoltée, les pays où elle croît et le sol où elle vit, substituer, dis-je, une substance toujours identique, dont les effets peuvent être dosés et régularisés d'une façon pour ainsi dire mathématique, c'était donner à la médecine et en particulier à la thérapeutique une rigueur d'observation qui lui manquait jusqu'ici; aussi voyons-nous dans la thérapeutique l'alcaloïde se substituer de plus en plus à la plante dont il est tiré.

Est-ce à dire que cette substitution puisse, comme le veulent certains réformateurs, servir de base à une prétendue méthode curative, qui aurait la prétention de juguler les maladies à leur début? Il n'en est rien. Si l'emploi des alcaloïdes donne à la thérapeutique plus de précision, plus de certitude dans les résultats observés, si elle a permis de « substituer la recette à la formule », comme l'a dit J.-B. Dumas, elle n'a nullement changé les assises de notre thérapeutique.

Ce terme d'alcaloïde, grâce aux beaux travaux d'Armand Gautier, prend d'ailleurs de nos jours une extension singulière et la définition qui en avait été donnée se trouve profondément modifiée, puisque la cellule organique vivante fournit des alcaloïdes au même titre que la cellule végétale; de telle sorte qu'il faudrait, si l'on voulait traiter ce sujet avec toute l'ampleur qu'il mérite, placer à côté de l'étude des alcaloïdes végétaux celle des alcaloïdes organiques.

Ce n'est pas tout. La chimie reconstitue ces alcaloïdes fournis par les cellules végétales et les crée de toutes pièces, et il n'est pas téméraire de penser que l'homme pourra ainsi faire naître dans son laboratoire les plus précieux de ces alcaloïdes.

Avec une patience digne des plus grands éloges, avec une persévérance et une ténacité qu'aucun obstacle n'a pu rebuter, M. Dupuy a rassemblé et résumé tout ce qui a été fait sur les alcaloïdes végétaux. C'est là un véritable travail de bénédictin, car il fallait non seulement signaler les propriétés chimiques de ces alcaloïdes, leur mode d'extraction, les moyens de les reconnaître dans les expertises médico-légales, mais encore et surtout nous signaler leurs propriétés physiologiques, les formules sous lesquelles ils sont employés et leurs usages thérapeutiques.

Aucun des articles de ce vaste programme n'a été oublié par M. Dupuy. Compulsant tout ce qui avait été écrit en France et à l'étranger sur les principes actifs des plantes médicinales, il a doté la littérature médicale d'un ouvrage qui manquait en France et à l'étranger.

Je félicite donc M. Dupuy d'avoir mené à bonne fin un pareil travail et, en agissant ainsi, je crois être l'interprète unanime de tous ceux qui s'intéressent aux progrès de la science médicale et en particulier à ceux de la thérapeutique.

Dr DUJARDIN-BEAUMETZ,
Professeur à la Faculté,
Membre de l'Académie de médecine,
etc., etc.

15 mai 1889.

ALCALOIDES

GELSÉMINE $C^{11}H^{19}Az O^2$.

La gelsémine est le principe actif du *gelsemium sempervirens* (loganiacées) arbuste grimpant, commun dans les terrains plats qui avoisinent la mer et les fleuves dans la Virginie, la Caroline, la Géorgie. Elle a été découverte par Fredrigke et étudiée au point de vue chimique par Robbins, Wormeley et Gerrard.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est une matière solide, friable, transparente, qui cristallise difficilement dans l'alcool. Elle est incolore et inodore. Sa saveur est amère. Presque insoluble dans l'eau froide, elle se dissout en petites proportions dans l'eau bouillante qui se trouble par le refroidissement en déposant un peu de gelsémine. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone.

Soumise à l'action de la chaleur, elle se ramollit à 38° c. et fond à 45° en un liquide presque incolore. Chauffée sur une lame de platine, elle brûle avec une flamme jaune orange sans laisser de trace de résidu.

L'acide azotique concentré dissout la gelsémine en prenant une coloration d'un jaune tirant sur le vert.

L'acide sulfurique concentré produit d'abord le même effet, mais le mélange devient bientôt rouge brun, et si l'on élève la température, d'un rouge foncé sale.

Si l'on ajoute du bichromate de potasse à la dissolution sulfurique, on observe surtout à la ligne de contact une couleur rouge cerise qui passe peu à peu au violet et au bleu et au bleu verdâtre. En remplaçant le bichromate de potasse par le bioxyde de manganèse, on obtient une éclatante coloration rouge cerise, surtout au point de contact. Une trace de gelsémine suffit pour produire cette réaction; elle décèle aisément 1 milligramme de gelsémine dans 10 grammes d'acide sulfurique concentré ; elle est encore appréciable dans une liqueur à 1/100,000. Si l'on opère avec de l'alcaloïde pur, la coloration est assez intense pour que l'on puisse croire que l'on agit sur de la strychnine. Mais des essais parallèles évitent cette erreur. D'ailleurs, la strychnine donne un pourpre intense qui passe au rouge.

L'acide picrique donne un précipité jaune cristallin.

Les alcalis la précipitent en blanc de ses sels; le chlorure d'or la précipite en jaune, et le précipité, qui est amorphe, est soluble dans l'eau bouillante. Le bichlorure de platine donne un précipité également jaune, soluble à l'ébullition.

Elle s'unit aux acides et forme des sels cristallisés, fusibles vers 100°.

Le *chlorhydrate* est modérément soluble dans l'eau; il s'en sépare avec l'aspect d'une poudre amorphe en réalité constituée par des petits cristaux granuleux. L'alcool froid le dissout peu, il est beaucoup plus soluble dans l'alcool à chaud; de ce dernier liquide, il se dépose lentement en cristaux prismatiques. On prépare de la façon suivante le chlorhydrate de gelsémine cristallisé : La poudre grossière de gelsemium est délayée dans un *lait de chaux*, de façon à former une pâte épaisse, qui est desséchée, pulvérisée et épuisée par déplacement par de l'alcool à 90°.

L'alcool est retiré par distillation; les liqueurs concentrées sont filtrées pour séparer la résine, puis agitées avec du chloroforme.

Après un contact suffisant, le chloroforme, assez fortement coloré en jaune, est séparé et agité avec une solution au 100e d'acide chlorhydrique. Le chloroforme se décolore, et il se forme une solution chlorhydrique limpide et incolore.

Celle-ci est concentrée et mise à évaporer dans un exsiccateur contenant de l'acide sulfurique : il se forme des cristaux en aiguilles.

Le *bromhydrate* cristallise beaucoup plus aisément dans l'eau et dans l'alcool que le chlorhydrate; il prend la forme de prismes.

Le *sulfate* et l'*azotate* sont très solubles dans l'alcool et dans l'eau, et ils cristallisent par l'évaporation.

Extraction. — On connaît plusieurs méthodes pour extraire la gelsémine; les méthodes Robbyns, Gerrard et Wormeley sont les plus suivies.

Méthode Robbyns. — On épuise la racine de gelsemium mise en poudre grossière par un mélange d'alcool et d'eau. L'extrait liquide concentré laisse déposer une matière résineuse. On filtre et on ajoute de l'acétate basique de plomb tant qu'il y a précipité. On filtre de nouveau et on débarrasse la liqueur du plomb dissous par un courant d'hydrogène sulfuré, puis on l'agite avec de l'éther pour lui enlever les dernières traces d'une matière qu'elle retient et qui présente toutes les propriétés de l'esculine. On ajoute de la potasse jusqu'à réaction alcaline. Il se dépose un léger précipité floconneux qu'on recueille sur un filtre, on le lave et on le dissout dans l'acide chlorhydrique. La solution filtrée et additionnée de potasse est agitée pendant quelque temps avec de l'éther qui, évaporé spontanément à l'air, laisse déposer la gelsémine.

Procédé Gerrard. — On épuise par l'alcool la racine de gelsemium parfaitement pulvérisée. On distille pour recueillir l'alcool. Le résidu forme un extrait mou qui se divise en deux couches. La couche supérieure, de couleur verte, ayant l'aspect d'une oléo-résine, est éliminée. La couche inférieure est étendue d'eau. On filtre pour enlever les dernières traces de résine et on ajoute une quantité suffisante d'acide chlorhydrique. On évapore jusque vers 60° centigrades. On additionne d'ammoniaque et on agite avec de l'éther. La liqueur éthérée contient la gelsémine; cette liqueur possède une magnifique fluorescence qu'elle doit à de l'acide gelséminique. On la laisse à l'air afin qu'elle puisse perdre une partie de son ammoniaque et on ajoute, par petites portions, de l'acide chlorhydrique, en agitant le mélange jusqu'à ce que la fluorescence ait disparu, ce qui indique que tout l'alcaloïde a été enlevé à l'éther. Le chlorhydrate de gelsémine ainsi obtenu, décomposé de nouveau par la potasse, donne la gelsémine pure.

Procédé Wormeley. — 100 grammes de poudre de racine sèche sont mis en macération pendant deux jours dans 400 centimètres cubes d'un mélange à parties égales d'eau et d'alcool (D=0,815), que l'on acidule légèrement avec de l'acide acétique, et que l'on chauffe et agite. On passe le liquide dans un linge, on lave la partie solide avec de l'eau alcoolisée, on réunit les deux liquides. On évapore à 200 centimètres cubes et on laisse déposer la matière résineuse. On filtre, on concentre à 80 centimètres cubes, et, au besoin, on filtre de nouveau.

On extrait l'acide gelséminique que contient le liquide concentré précédent, encore acide, par l'éther, en employant trois à quatre volumes d'éther en deux ou trois fois. Après l'extraction de cet acide, on chasse l'éther par une douce chaleur, on rend le liquide un peu alcalin par une addition de soude caustique ou carbonatée, on traite le tout par l'éther. L'alcaloïde obtenu par l'évaporation de l'éther est redissous dans 12 centimètres cubes d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, la liqueur filtrée est traitée par un léger excès de soude caustique, qui donne lieu à un dépôt assez considérable d'alcaloïde blanc, que l'on recueille sur un filtre et lave à l'eau pure. Le reste de l'alcaloïde est retiré du liquide filtré par le chloroforme.

La racine sèche donne ainsi 0.25 p. c. de gelsémine.

Action physiologique. — L'action physiologique du gelsemium sempervirens et de son principe actif a fait l'objet de nombreuses recherches. Sydney-Ringer, Murrell, Clarke, Tweedy, Rouch, Dujardin-Beaumetz, John Read, etc., ont particulièrement étudié ces produits. Ch. d'Ivors analyse de la manière suivante les connaissances qu'on possède sur eux :

Le gelsemium et la gelsémine sont des poisons du système moteur.

Lorsqu'on injecte sous la peau d'une grenouille, au voisinage du réservoir lymphatique postérieur, quelques gouttes d'une solution aqueuse de gelsémine ou d'extrait liquide de gelsemium, on voit l'animal devenir paresseux et présenter une grande diminution des mouvements volontaires et réflexes : il garde la position qu'on lui donne ou ne la quitte qu'avec lenteur et sous l'influence d'une forte excitation ; placé sur le dos, il y reste une ou deux minutes et ne se remet sur le ventre que lentement et maladroitement ; il finit même par ne plus réagir pour échapper aux souffrances d'une violente piqûre, il est devenu tout à fait immobile et flasque.

Parfois on observe un frémissement fébrilaire dans les muscles des membres pendant que leur paralysie progresse et s'accentue. A une époque plus avancée de l'intoxication, lorsque l'énergie des mouvements volontaires et réflexes est déjà considérablement diminuée, et que la respiration elle-même a déjà cessé, le cœur battant encore, apparaissent des convulsions, vrais mouvements tétaniques spontanés ou provoqués qui atteignent principalement les membres inférieurs, qui durent peu (de une demi-heure à trois heures au plus) et qui ne succèdent à l'irritation qui les provoque qu'après quelques secondes, comme si la moelle épuisée ne recouvrait son énergie qu'au bout d'un certain temps : ces caractères, joints au moment d'apparition du tétanos gelséminique, distinguent celui-ci du tétanos strychnique.

En même temps, la respiration, d'abord accélérée, se ralentit avec rapidité et cesse avant que la paralysie des membres soit complète. Le cœur subit en dernier lieu l'action du gelsemium; lorsque celui-ci est administré à dose moyenne, les battements cardiaques présentent un ralentissement progressif, sans irrégularités, aboutissant en plusieurs heures à un arrêt complet ; quand la dose est très forte, le nombre et la force des pulsations diminuent de moitié en quelques minutes, puis viennent des irrégularités, et rapidement l'arrêt du cœur en diastole.

Le chien, le lapin, présentent des phénomènes analogues. Après quelques minutes, pendant lesquelles il ne semble pas incommodé, l'animal s'accroupit, rabat ses oreilles en arrière ; la pupille se resserre, puis se dilate ; les paupières se paralysent, l'œil devient saillant, se vitre, la paralysie des membres progresse, celle de la respiration se manifeste par une dyspnée intense et des convulsions asphyxiques, au milieu desquelles la mort survient, le cœur cessant de battre. Cette terminaison survient chez le lapin en une demi-heure à une heure après une injection de 50 centigrammes à 1 gramme d'extrait de gelsemium ou de 10 centigrammes de gelsémine.

Chez l'homme, enfin, les effets physiologiques du gelsemium et de ses pré parations ont été particulièrement étudiés par O. Berger, Sydney-Ringer et

Rouch. Ces effets se font d'abord sentir dans la région du front et des yeux : au début, céphalalgie frontale légère, puis étourdissements, éblouissements, troubles de la vue peu prononcés; à dose plus forte, diplopie sans strabisme apparent, avec lourdeur de la paupière supérieure et commencement d'atrésie pupillaire; à dose plus forte encore, chute complète de la paupière, difficulté de l'accommodation, parfois strabisme; il est remarquable que l'ingestion du gelsemium détermine une contraction primitive de la pupille, bientôt suivie de dilatation, tandis que l'instillation dans l'œil provoque seulement de la mydriase. A ces phénomènes s'ajoutent une fatigue musculaire généralisée, surtout marquée aux membres inférieurs, une dyspnée très peu marquée lorsque la dose ne dépasse pas une petite quantité, plus prononcée à dose toxique, une soif vive, un peu d'ardeur et de gêne dans le pharynx, avec persistance des sécrétions salivaires, enfin la polyurie. En somme, le gelsemium, ou mieux son principe actif, paraît exercer sur le centre respiratoire une action moins forte chez l'homme que chez les animaux inférieurs, et seulement consécutive à celle qu'il exerce sur la moelle épinière; son influence semble nulle sur l'intelligence et sur la sensibilité cutanée, peu marquée sur la température et sur le pouls.

Emploi thérapeutique, indications. — L'emploi thérapeutique du gelsemium, ou mieux de la gelsémine, a, depuis quelques années, fait de très grands progrès en Amérique, en Angleterre, en Allemagne; il est encore peu répandu en France et dans les autres contrées du globe.

Cette substance paraît agir avec efficacité comme antinévralgique; elle jouit d'une grande réputation comme fébrifuge; on a vanté son usage dans un grand nombre de cas.

La gelsémine est un sédatif puissant des douleurs névralgiques. Les névralgies faciales, surtout celles qui ne revêtent point une forme congestive, celles qui ne s'accompagnent d'aucune fluxion au point malade, constituent son indication capitale. Benjamin Clarke, de Volfe, etc., ont vu des névralgies dentaires céder rapidement à l'emploi de la gelsémine. Grâce à elle, Wickam, Legg, Massini, Dujardin-Beaumetz, Eymery-Heroguelle, etc., ont obtenu des guérisons, soit au moins des améliorations très notables dans des névralgies frontales, temporales sus et sous-orbitaires. Jurasz a traité avec les plus grands succès une névralgie brachiale, des névralgies intercostales et ilio-lombaires. Eymery, Ortille ont relaté quelques cas de guérison de névralgie sciatique.

Desmarres a retiré d'excellents résultats de l'usage de la gelsémine chez un certain nombre de malades atteints d'iritis rhumatismale, de staphylôme d'irido-choroïdite aiguë, d'origine traumatique ou sympathique.

Eymery a rapporté quelques observations d'hémicranie et de chorée, traitées efficacement par la gelsémine. John Read a employé cette substance contre le tétanos.

Doses, formules. — L'action de la gelsémine est très énergique. On doit être très prudent dans son administration. L'expérience démontre qu'on peut débuter par une dose de 3 centigrammes. Il serait dangereux de dépasser 6 centigrammes dans les vingt-quatre heures.

Granules.

Gelsémine	Q. s.
Gomme.	Q. s.
Sucre	Q. s.

Faire des granules contenant 1/2 centigramme. De 6 à 10 par jour. Une toutes les heures.

Potion.

Gelsémine.	5 centigrammes.
Eau de Menthe	125 grammes.
Sirop simple	30 grammes.
Acide chlorhydrique	2 gouttes.

Une cuillerée à bouche toutes les deux heures.

Prises.

Gelsémine.	5 centigrammes.
Sucre en poudre	4 grammes.

Mêler exactement et diviser en 10 prises, qu'on mettra en sachets. Un sachet toutes les heures.

Toxicologie. — La gelsémine à dose toxique produit les phénomènes suivants observés par de nombreux praticiens : Somnolence, frissons, vertiges, abattement général, vomissements, symptômes d'hydrophobie faisant place à une dépression considérable, enfin paralysie, qui, d'après Sydney Ringer et Murrey, résulte d'une action directe de la gelsémine sur la substance grise de la moelle épinière, dont le pouvoir excito-moteur se trouve diminué, puis anéanti.

De nombreux cas d'empoisonnement chez l'homme ont été signalés par

H. de Wolfe, Benj. Clarke, Friedrich, Dujardin-Beaumetz, Freemann, etc. Presque tous sont accidentels. La statistique a révélé que sur 35 cas, 13 ont été suivis de mort.

Traitement. — Tant que le malade est sous l'influence de la gelsémine, il doit garder la position horizontale. On administre des vomitifs énergiques. On a ensuite recours aux médicaments excitants, aux alcooliques. On pratique de vigoureuses frictions sur tout le corps. On applique des sinapismes, et enfin, si besoin est, on emploie la respiration artificielle. Plus tard, on fait usage de boissons tanniques.

Recherches du poison. — On emploie la méthode de Stass, et, lorsque la gelsémine est isolée et purifiée au moyen de l'éther, il est facile de la caractériser.

Réactions. — Les plus caractéristiques réactions de la gelsémine sont les suivantes : l'acide sulfurique la dissout, la solution est rouge ou brune et peu à peu devient rosée. Chauffée au bain-marie, la solution devient plus ou moins pourpre ou chocolat.

Si l'on agite lentement un petit cristal de bichromate de potassium dans la solution sulfurique de gelsémine, on observe des raies d'un rouge pourpre à la suite du cristal. Si le bichromate est employé en poudre et mieux encore remplacé par l'oxyde cérique, la coloration rouge pourpre se montre plus intense et plus rapidement; on peut la manifester avec 1/10,000 de grain d'alcaloïde pur.

L'acide azotique coloré la gelsémine en brun verdâtre, qui se change rapidement en vert foncé, qui se dissout peu à peu. Il suffit d'une quantité presque imperceptible pour obtenir la coloration verte à un degré marqué. Cette réaction sert à distinguer la gelsémine de la strychnine et des autres alcaloïdes.

GLAUCINE.

Cet alcaloïde existe dans les feuilles du glaucier jaune, glaucium Luteum, papavéracées. Il a été isolé par Probst en 1839.

Propriétés physiques et chimiques. — La glaucine se sépare de sa solution aqueuse sous forme de croûtes cristallines, composées de paillettes nacrées. Lorsqu'on la précipite de ses sels par l'ammoniaque, elle prend l'aspect d'une masse poisseuse; elle revêt le même aspect lorsqu'elle dépose de sa solution éthérée.

Elle possède une saveur acre et amère; elle fond au-dessus de 100° en un liquide huileux. Une température élevée la décompose.

Elle prend une couleur violette avec l'acide sulfurique concentré ; par l'addition de l'eau, il se forme une solution d'un rouge foncé où l'ammoniaque produit un précipité bleu indigo.

L'acide azotique la décompose promptement.

Elle bleuit le tournesol rouge et se combine avec les acides pour former des sels.

Le *chlorhydrate* cristallise en aiguilles soyeuses, qui prennent à la lumière une teinte rougeâtre. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool et insoluble dans l'éther.

Le *sulfate* s'obtient facilement en cristaux. Comme le chlorhydrate, il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Extraction. — On prend les feuilles vertes qui sont broyées. On exprime le suc que l'on clarifie, et on ajoute de l'azotate de plomb ; on filtre, et au moyen de l'hydrogène sulfuré on enlève l'excès de plomb. A la liqueur claire on ajoute une décoction d'écorce de chêne. Le précipité renferme la glaucine. On le lave, on l'exprime et on le mêle encore humide avec de la chaux. On épuise le mélange à une douce chaleur par l'alcool. On fait passer un courant de gaz carbonique dans la solution pour enlever la chaux, on filtre, on chasse l'alcool par évaporation, on lave le résidu à l'eau froide. Ce résidu, qui est de la glaucine impure, est repris par l'eau bouillante, qui, en refroidissant, laisse déposer la glaucine en croûtes cristallines.

Action physiologique. — Au point de vue physiologique, la glaucine n'a été l'objet d'aucune étude. Il est permis de supposer qu'elle est douée de propriétés énergiques. L'extrait du glaucier présente une odeur narcotique et possède un goût amer semblable à celui de l'opium. Dans les transactions philosophiques, l'on rapporte que Charles Worth, prenant le glaucier pour un chou marin, en fit faire un pâté qu'il n'eut pas plus tôt mangé que ses domestiques et lui en furent tous plus ou moins incommodés et atteints de délire ; ils eurent tous une altération de l'organe de la vue, qui leur faisait prendre pour de l'or tout ce qu'ils touchaient. Garidel rapporte qu'en Provence les paysans se servent de feuilles de glaucier pilées pour déterger les ulcères qui succèdent aux contusions et aux écorchures des bêtes de charge, notamment les enflures et engorgements dans les jambes des chevaux qui proviennent de foulures. Ces feuilles sont tout aussi efficaces que l'opium contre les contusions, les plaies avec déchirures, les panaris commençant, les piqûres de sangsues enflammées, les brûlures, etc.

GLAUCOPICRINE.

La glaucopicrine a été isolée par Probst; elle est contenue dans la racine du glaucier. Cette plante renferme deux bases parfaitement distinctes, la glaucopicrine dans les racines et la glaucine dans les feuilles.

Propriétés physiques et chimiques. — Elle se présente sous forme de cristaux grenus inaltérables à l'air, solubles dans l'eau à chaud et dans l'alcool, moins solubles dans l'éther; elle possède une saveur très amère; chauffée avec l'acide sulfurique concentré, elle donne un produit poisseux vert foncé. Elle bleuit le papier de tournesol et forme avec les acides des sels généralement cristallisés.

Le *chlorhydrate* s'obtient en tables rhomboïdales ou en prismes groupés en faisceaux, solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther.

Le *sulfate* et le *phosphate* se présentent sous forme cristalline.

Extraction. — On pulvérise grossièrement la racine et on l'épuise par l'acide acétique. Le liquide recueilli est filtré et précipité par l'ammoniaque. La base impure est redissoute dans l'acide acétique et la solution additionnée d'une décoction d'écorce de chêne. Le nouveau précipité est lavé et délayé avec de la chaux dans l'alcool, on chauffe doucement et on filtre. On sépare la chaux par un courant de gaz carbonique dirigé dans la solution alcoolique, ou chasse l'alcool par distillation et on évapore le résidu. On l'épuise par l'éther bouillant, on évapore la solution éthérée; le résidu est de la glaucopicrine qu'on purifie encore en la lavant avec un peu d'éther froid. Enfin, on fait cristalliser la glaucopicrine dans l'eau bouillante.

GLEDITSCHINE.

Les gousses du févier (*gleditschia triacantha*), arbre épineux pouvant atteindre vingt mètres de hauteur et appartenant à la famille des légumineuses, contiennent, d'après Lautenbach, un alcaloïde auquel il a donné le nom de gléditschine.

Propriétés physiques et chimiques. — L'alcaloïde se présente sous l'aspect d'un corps résinoïde pulvérulent; insoluble dans l'eau, il est soluble dans l'alcool. Il neutralise les acides et forme, avec les acides acétique, chlorhydrique, sulfurique et tannique, des sels cristallisables en forme rhomboïde.

Action physiologique. — Mêlé au sang des mammifères, cet alcaloïde fait disparaître les globules qui, cependant, réapparaissent peu de temps après. Chez les grenouilles soumises à son action, le cœur continue longtemps à

battre après la cessation de tous les autres signes de vie. Les nerfs vagues conservent leur action sur cet organe. Par ordre de succession, on observe tout d'abord un état analogue au sommeil, ensuite l'abolition rapide de l'activité réflexe et la suspension de la respiration. L'irritabilité galvanique des nerfs est très diminuée.

Ces quelques indications appellent des expérimentations plus complètes.

GLUCOSAMINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La glucosamine fournit de la pyrocatéchine et de l'acide lactique lorsqu'on la chauffe en tubes scellés avec de la soude au-dessus de 100° ; elle est dextrogyre ; son pouvoir rotatoire est indépendant de la température, mais il varie avec la concentration des solutions.

Elle se comporte comme les glucoses envers les solutions alcalines de cuivre, d'argent, de bismuth et d'indigo ; elle forme avec le chlorure de plomb une combinaison instable ; l'iodo-mercurate de potassium la précipite de ses solutions. Traitée par la soude, elle fournit une belle coloration bleue. Maintenue pendant trois mois en contact avec de la fibrine en putréfaction, elle donne de l'acide acétique et de l'acide butyrique.

La glucosamine se combine avec les acides. Les sels qu'elle forme avec eux sont acides au papier de tournesol. L'acétate, le chlorhydrate, le nitrate et le sulfate sont bien cristallisés. Le chlorhydrate est celui qui a été le mieux étudié ; il se présente en cristaux brillants, incolores, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool ; il possède une saveur sucrée, avec un arrière-goût amer.

Préparation. — La glucosamine prend naissance dans l'action de l'acide chlorhydrique concentré sur la chitine. La chitine débarrassée par les procédés ordinaires de ses impuretés, sels, matières colorantes, graisses, etc., est maintenue à l'ébullition, au bain de sable pendant une demi-heure avec de l'acide chlorhydrique concentré ; elle se dissout en donnant un liquide coloré en brun, qui laisse déposer par évaporation des cristaux brillants mélangés de matières amorphes brunes ; on purifie par dissolution dans l'alcool, qui laisse à l'état insoluble les matières amorphes, et l'on obtient des cristaux parfaitement blancs de chlorhydrate de glucosamine qu'il s'agit de décomposer pour avoir la base.

GLYCÉRAMINE.

Propriétés physiques et chimiques. — La glycéramine a l'aspect d'un liquide huileux ; elle est très soluble dans l'eau ; elle se dissout également

dans l'éther, mais ce liquide ne l'enlève pas à sa solution aqueuse.

Elle forme des sels avec les acides. Le chlorhydrate est déliquescent ; le chloroplatinate se présente sous forme de grains orangés, cristallins.

Préparation. — On dirige un courant de gaz ammoniac dans une solution de dibromhydrine dans de l'alcool absolu ; on obtient du bromhydrate d'ammoniaque et du bromhydrate de glycéramine. En traitant ce dernier par une solution de potasse très concentrée, on isole la glycéramine.

GLYCOCOLLE.

Le glycocolle a été découvert par Braconnot. Il le nomma sucre de gélatine. C'est un corps homologue de l'alanine et de la leucine.

Propriétés physiques et chimiques. — Le glycocolle se présente sous forme de cristaux grenus, de prismes aplatis ou de tables appartenant au système clinorhombique. Peu soluble dans l'eau froide et l'alcool étendu, il est insoluble dans l'alcool absolu et l'éther ; il possède un goût aussi sucré que celui du glucose.

Soumis à l'action de la chaleur, les cristaux de glycocolle commencent à brunir à 170°, tandis que la partie de ces cristaux qui n'est pas en contact direct avec le corps chaud fond et recristallise en refroidissant. A 190°, la matière se charbonne partiellement et donne des vapeurs ammoniacales.

D'après Engel, les réactions suivantes sont caractéristiques pour le glycocolle :

1° Traité par le sulfate de cuivre et la potasse, il empêche la précipitation du cuivre ; 2° il réduit à froid et mieux à chaud le nitrate mercureux ; 3° il donne par le chlorure ferrique une coloration rouge intense qui disparaît par l'addition d'un acide pour apparaître de nouveau quand on neutralise par l'ammoniaque ; 4° traité par le phénol et un excès d'hypochlorite de sodium, il donne une belle coloration bleue.

Les acides se combinent avec le glycocolle. La combinaison se fait directement. Les sels sont instables pour la plupart. Horsford et Dessaignes ont obtenu un grand nombre de ces corps. Les principaux sont :

L'*acétate*, qui se précipite en cristaux quand on ajoute de l'alcool à une solution de sucre de gélatine dans l'acide acétique ;

Le *chlorhydrate*, qui s'obtient en larges prismes aplatis quand on fait bouillir l'acide hippurique avec l'acide chlorhydrique. Sa saveur est acide et astringente ; il est déliquescent, très soluble dans l'eau et dans l'alcool ordinaire ;

Le *nitrate*, qu'on obtient en chauffant doucement le glycocolle dans l'acide

nitrique étendu; il forme des cristaux appartenant au type orthorombique; il a une saveur acide légèrement sucrée; au feu, il se boursoufle, frise et répand une vapeur piquante; il dissout le fer et le zinc ;

L'*oxalate* forme des cristaux appartenant au système rhombique; on l'obtient par l'ébullition de l'acide oxalique avec l'acide hippurique.

Le glycocolle se forme dans l'action de l'acide sulfurique sur la gélatine animale; on le retire aussi de beaucoup de matières animales, de la viande, de la bile, de l'acide urique; il a été aussi rencontré parmi les produits de la putréfaction de la gélatine.

Préparation. — On peut préparer le glycocolle, comme l'a fait Braconnot, par l'action de l'acide sulfurique sur la colle forte; mais le sirop épais que l'on obtient quand on sature l'acide en excès par la craie et que l'on filtre, laisse déposer à la fois, au bout d'un certain temps, des cristaux de glycocolle et de leucine; il vaut mieux, pour empêcher en grande partie la formation de cette dernière, traiter, comme fait Mulder, la colle par la lessive de potasse; il se dégage de l'ammoniaque, on ajoute alors de l'acide sulfurique, on sépare le sulfate de potasse qui cristallise, on concentre et l'on reprend par l'alcool d'où cristallise le glycocolle.

Dessaignes fait bouillir une demi-heure l'acide hippurique avec de l'acide chlorhydrique concentré, étend d'eau et laisse refroidir; la majeure partie de l'acide benzoique formé se précipite; on filtre, on évapore au bain-marie pour chasser l'acide chlorhydrique, et on traite le résidu par l'ammoniaque, puis par l'alcool; on obtient ainsi le glycocolle sous forme d'une poudre cristalline qu'on lave à l'alcool absolu.

Il existe un procédé facile pour obtenir le glycocolle; il consiste à décomposer les glycocholates alcalins qu'on retire de la bile de bœuf. A cet effet, on fait bouillir pendant longtemps les glycocholates avec l'eau de baryte. Le liquide filtré est traité par l'acide carbonique, refiltré, additionné d'acide chlorhydrique qui précipite l'acide cholique, traité par l'acide sulfurique qui met le glycocolle en liberté, puis par l'oxyde de plomb qui enlève l'acide sulfurique, enfin, par l'hydrogène sulfuré; le liquide qui reste dépose le glycocolle par évaporation.

GLYCOCYAMIDINE.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle revêt la forme de petites paillettes; elle est très soluble dans l'eau. Sa réaction est alcaline; elle se combine avec les acides pour donner naissance à des sels, dont les principaux sont l'acétate, le chlorhydrate, le chloroplatinate, le nitrate, le sulfate.

Préparation. — On chauffe à 160° le chlorhydrate de glycocyamine. Ce dernier fond en perdant un molécule d'eau et se transforme en chlorhydrate de glycocyamidine; on isole celle-ci en faisant bouillir la solution du chlorhydrate avec l'hydrate d'oxyde de plomb.

GLYCOCYAMINE.

Propriétés physiques et chimiques. — La glycocyamine présente l'aspect de cristaux incolores. Peu soluble dans l'eau froide, elle se dissout plus facilement dans l'eau chaude; elle est insoluble dans l'alcool. Bouillie avec l'acétate de cuivre, elle donne un précipité bleu clair; elle se dissout facilement dans les acides, avec lesquels elle forme des sels qui sont ordinairement cristallisés.

Préparation. — On obtient la glycocyamine lorsqu'on mélange des solutions aqueuses de cyanamide et de glycocolle; abandonnée à elle-même pendant quelques jours, la liqueur dépose des cristaux incolores de glycocyamine.

GLYCOSINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La glycosine est une poudre cristalline composée de petits prismes striés et tronqués s'électrisant vivement par la pulvérisation. Soumis à l'action de la chaleur, ces cristaux se volatilisent sans fondre et sans laisser de résidu; ils se subliment en magnifiques aiguilles grasses au toucher sans odeur et sans saveur. Elle est presque insoluble dans l'eau froide.

Elle forme avec les acides des sels généralement cristallisés.

Préparation. — On chauffe à 60-70° une solution sirupeuse de glyoxal avec trois fois son volume d'ammoniaque concentré ; la liqueur brunit, et on obtient au bout de quelque temps de petites aiguilles qu'on recueille après refroidissement et qu'on lave à l'eau froide. Ces aiguilles constituent la glycosine, qui a pour formule $C^6H^6Az^4$. Pour la purifier, on la dissout dans de l'acide chlorhydrique; on décolore par du charbon et on traite la liqueur filtrée par l'ammoniaque qui précipite la base.

GLYOXALINE.

Propriétés chimiques et physiques. — Cette substance, qui est représentée par la formule $C^3H^4Az^2$, se dépose d'une solution sirupeuse en cristaux déliquescents groupés concentriquement. Sous l'influence de la chaleur, elle

fond à 88-89° et distille à 255°; elle est très soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther. Sa vapeur n'est pas décomposée à la température d'ébullition du soufre. Sa réaction est alcaline; elle précipite les solutions métalliques.

Comme la glycosine, elle forme avec les acides des sels généralement cristallins.

Préparation. — On obtient cette substance en évaporant doucement à sec les eaux mères de la base précédente. Il reste un résidu brun qu'on mélange à une solution concentrée d'acide oxalique; on obtient bientôt de beaux cristaux d'oxalate de glyoxaline qu'on purifie par de nouvelles cristallisations dans l'eau. L'alcaloïde est facilement isolé de ce sel en traitant celui-ci par de la craie, filtrant et évaporant au bain-marie.

GNOSCOPINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La gnoscopine est un alcaloïde de l'opium. Elle a l'aspect de longues et fines aiguilles lorsqu'elle est obtenue après plusieurs cristallisations dans l'alcool bouillant; elle est insoluble dans l'eau, l'essence minérale, l'alcool amylique, les solutions de soude caustique, aqueuses ou alcooliques; elle se dissout dans 1,500 parties d'alcool froid; elle est soluble dans le chloroforme et le sulfure de carbone et faiblement dans le benzol. Sous l'influence de la chaleur, elle fond vers 233°. A une plus haute température, elle brûle avec une flamme fuligineuse et laisse un résidu de charbon qui disparaît lentement à une température plus élevée.

Elle se dissout dans l'acide sulfurique pur en le colorant en jaune clair qui passe au rouge carmin par une addition d'acide azotique, et cette coloration est durable. Cette réaction sert à différencier la gnoscopine de la rhœdine qui donne la coloration rouge par le seul contact de l'acide sulfurique ou chlorhydrique.

La gnoscopine se combine avec les acides. Les sels cristallisent très bien et ont une réaction acide.

Le *chlorhydrate* cristallise en prismes ayant l'éclat du verre, qui perdent leur eau de cristallisation à une température modérée; sa solution donne un précipité cristallin de couleur chamois par le bichlorure de platine et un précipité blanc par l'iodure de mercure et de potassium.

L'analyse élémentaire de la gnoscopine conduit à la formule $C^{68}H^{36}Az^{2}O^{22}$.

Préparation. — La gnoscopine est extraite des eaux mères de la préparation de la narcéine.

GUACHAMANINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La guachamanine est retirée du *guachamaia toxifera*, appartenant à la famille des apocynées. Elle a été découverte par Sachs.

La guachamanine forme une masse amorphe, jaunâtre, cornée, résinoïde. Sa saveur est très amère; soluble dans l'eau, elle est complètement insoluble dans l'alcool absolu. Sa réaction est alcaline; elle s'unit aux acides pour former des sels qui sont incristallisables.

Elle forme un précipité caractéristique quand on la traite par le phosphate de tungstème. Elle précipite par les divers réactifs des alcaloïdes.

Action physiologique. — En 1882, Frydensberg fit des expériences avec l'extrait aqueux de l'écorce et constata qu'il paralysait les mouvements des animaux, tandis que la sensibilité restait intacte.

En 1878, Sachs constata, après de nombreuses expériences, que la guachamanine qu'il avait isolée formait un violent poison agissant comme le curare.

En 1883, Schiffer, continuant les recherches de Sachs, démontra que le nouvel alcaloïde paralysait les terminaisons périphériques des nerfs moteurs, mais n'avait aucune action sur les nerfs sensitifs, ni sur les muscles.

Le Dr Robert, de Strasbourg, est d'avis que la curarine et la guachamanine ne forment qu'un seul poison. Pour prouver leur identité, il s'appuie sur ce fait que ces deux substances diffèrent de tous les autres alcaloïdes similaires par leur insolubilité complète dans l'alcool absolu.

D'après les données qu'on possède sur la guachamanine, on peut résumer comme suit son action physiologique. Introduite dans le torrent de la circulation, elle produit un sommeil d'abord léger, puis profond de deux heures et demie à trois heures, sans suite nuisible, avec une faible contraction spasmodique des muscles, mais sans que les fonctions de la circulation et de la respiration soient influencées.

Effets thérapeutiques. — Schiffer a souvent employé la guachamanine. Pour lui, grâce aux résultats qu'il a obtenus, cette substance est plus efficace dans le traitement du tétanos, de la rage, de la surexcitation psychique, que la curarine.

La guachamanine s'emploie aux mêmes doses et de la même manière que la curarine.

GUANAMIDE.

Propriétés chimiques et physiques. — La guanamide cristallise en petites aiguilles rhombiques; elle est soluble dans l'eau, les acides, les alcalis et peu

soluble dans l'alcool. L'acide azotique la transforme en acide carbonique et en acide cyanurique.

Le chlore la convertit en dichloroguanamidine. Le brome, en agissant sur la guanamide, fournit un dérivé bromé, constituant la tribromoguanamidine.

La guanamide forme des sels en se combinant avec les acides.

Le *chlorhydrate* est en aiguilles blanches.

Le *chloroplatinate* est en aiguilles groupées concentriquement.

Préparation. — La guanamide se forme par l'action de l'acide sulfurique concentré à 150° sur l'autoguanamine. Après refroidissement, on ajoute de l'alcool absolu, on recueille le précipité, on le sèche, on le redissout dans l'eau et l'on enlève l'acide sulfurique par l'acétate de plomb, enfin on précipite l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, on filtre et on évapore à sec. Le résidu traité par l'acide chlorhydrique concentré fournit un chlorhydrate qu'on fait cristalliser et qu'on décompose pour avoir la base.

GUANAMINES.

Nencki, en distillant l'acétate de guanidine, avait obtenu une base qu'il avait nommée guanamine. Ayant reconnu que les sels formés par les homologues de l'acide acétique fournissent des bases homologues de la guanamine, il leur a donné le nom générique de guanamines. La base produite par la distillation de l'acétate de guanidine constitue alors l'acéto-guanamine, celle que donne le formiate de guanidine est appelée formo-guanamine.

Acétoguanamine (propriétés chimiques et physiques). — Elle cristallise de sa solution aqueuse bouillante en lamelles nacrées ou par refroidissement lent en aiguilles orthorombiques renfermant de l'eau de cristallisation, qu'elle perd à l'air ; elle est peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau bouillante et dans l'alcool. Elle est inodore, insipide et n'est pas toxique. Par l'action de la chaleur, elle se sublime en partie sans altération.

Les alcalis concentrés la décomposent à l'ébullition en dégageant de l'ammoniaque et donnant la guanide.

A 150°, l'acide sulfurique concentré produit une décomposition plus profonde et convertit l'acétoguanamine en guanamide.

L'acétoguanamine fournit des sels bien cristallisés.

Préparation. — Elle se forme par l'action de la chaleur sur l'acétate de guanidine bien desséché. Quand la masse en ébullition a atteint 228-230°, on laisse refroidir et on épuise le résidu par l'eau bouillante. La solution renferme l'acétate d'acéto-guanamine. On met la base en liberté par un alcali.

Formoguanamine (propriétés chimiques et physiques). — La formogua-

namine cristallise en aiguilles rhombiques blanches, solubles dans l'eau bouillante, peu solubles dans l'alcool; elle peut être sublimée, mais ne fond pas encore à 360°; elle est faiblement alcaline et donne des sels solubles et cristallisables.

Préparation. — Le formiate de guanidine obtenu par l'action de l'acide formique sur le carbonate est évaporé à consistance d'extrait, puis chauffé au bain de sable. La température est maintenue à 200° jusqu'à ce que le liquide se trouble et commence à déposer des cristaux. La masse refroidie est traitée par l'eau froide, qui dissout le formiate non attaqué et laisse un résidu de formoguanidine qu'on purifie en la dissolvant dans l'eau chaude et la précipitant par l'acide oxalique, qui la transforme en un oxalate insoluble à froid. L'oxalate, décomposé par un alcali, fournit la base.

Nous nous contenterons de citer succinctement :

1° L'*amylène-guanamine*, qu'on prépare au moyen du caproate de guanidine;

2° Le *butylène-guanamine*, qu'on obtient par l'action de la chaleur sur le valerate de guanidine;

3° Le *propylène-guanamine*, qui se forme par l'action d'une température de 230°, sur le butyrate de guanidine;

4° L'*isopropylène-guanamine*, qu'on obtient avec l'isobutyrate de guanidine.

GUANIDE.

Propriétés chimiques et physiques. — La guanide se présente sous l'aspect d'un précipité cristallin, crayeux, insoluble dans l'eau, l'alcool, l'acide acétique étendu et l'ammoniaque. Elle s'unit aux acides minéraux et donne des sels cristallisables.

Préparation. — Ce corps se produit par l'action des alcalis sur l'acétoguanamine. On fait bouillir pendant une heure 1 partie d'acétoguanamine avec 2 parties de potasse dissoutes dans 4 parties d'eau. Par refroidissement, la guanide se dépose à l'état de combinaison potassique qu'on étend d'eau et qu'on décompose par l'acide acétique.

GUANIDINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La guanidine est une masse cristalline; elle est caustique; elle attire rapidement l'humidité et l'acide carbonique de l'air; elle s'unit aux acides pour former des sels généralement cristallisés.

L'*azotate* forme des prismes incolores, peu solubles dans l'eau froide.

Le *chlorhydrate* cristallise en fines aiguilles. Chauffé avec de l'aniline, il donne un corps neutre, isomérique avec la mélanide.

Le *chloroplatinate* est soluble dans l'eau bouillante, d'où il se dépose, par le refroidissement, sous forme d'aiguilles jaunes, quelquefois en petits prismes orangés.

Le *carbonate* est en octaèdres ou en prismes à base carrée, très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, d'une forte réaction alcaline.

Le *sulfate* est cristallisé, il est très soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool.

Préparation. — On délaye la guanine dans l'acide chlorhydrique d'une densité de 1.10 et on ajoute peu à peu des cristaux de chlorate de potasse, il y a une réaction lente, accompagnée d'un faible dégagement de gaz. La guanine disparaît peu à peu et, lorsqu'il n'en reste plus en solution, on cesse d'ajouter le chlorate. Par l'évaporation ménagée de la liqueur, on obtient des cristaux d'acide parabanique. Les eaux mères qui ont déposé cet acide sont étendues d'eau, traitées à une douce chaleur par le carbonate de baryte jusqu'à ce qu'elles soient neutres et précipitées par l'alcool absolu. Le précipité renferme de l'oxalurate de baryte, de chlorure de baryum et de la xantine barytique. La solution filtrée est évaporée à siccité au bain-marie et le résidu épuisé à chaud par l'alcool absolu. Celui-ci est chassé par l'évaporation et laisse le chlorhydrate de guanidine, qu'on convertit en sulfate en le faisant digérer avec du sulfate d'argent. L'excès de ce dernier sel est enlevé par le chlorure de baryum et la liqueur filtrée est concentrée au bain-marie. L'addition d'alcool absolu détermine la précipitation du sulfate de guanidine. Pour isoler la base, on dissout le sulfate dans l'eau, on ajoute de l'eau de baryte et on évapore dans le vide la solution filtrée.

La guanidine se forme dans diverses réactions. Hoffmann, Bannow, Delitsch, Volhardt, Jousselin ont observé sa formation dans les cas suivants :

1° Dans l'action de la chloropicrine ou de l'éther orthocarbonique sur l'ammoniaque, on peut se procurer de notables quantités de guanidine en chauffant pendant plusieurs heures à 100° dans un autoclave de la chloropicrine avec une solution concentrée d'ammoniaque, on épuise la masse saline par l'alcool absolu qui dissout le chlorhydrate de guanidine;

2° L'iodure de cyanogène chauffé avec de l'alcool ammoniacal à 10 p. c. pendant trois heures à la température du bain-marie, se transforme en iodhydrate de guanidine;

3° On obtient facilement du sulfocyanate de guanidine par l'action d'une température de 22° sur le sulfocyanate d'ammonium. Volhardt recommande d'opérer de la façon suivante : on introduit le sulfocyanate d'ammo-

nium bien sec dans une cornue munie d'un thermomètre et l'on chauffe pendant vingt heures à 180-190°. Le résidu est verdâtre, mais traversé par de grandes lames presque incolores; il se dissout dans moins de son poids d'eau froide en laissant fort peu de matières insolubles. On obtient le sulfocyanate de guanidine par des cristallisations dans l'eau en présence de noir animal et par des cristallisations dans l'alcool ;

4° Jousselin prépare le carbonate de guanidine en délayant le sulfocyanate dans l'acide sulfurique étendu, portant à l'ébullition et laissant refroidir; la liqueur est séparée par filtration des cristaux d'acide persulfocyanique, traitée par le carbonate de baryum et filtrée; par évaporation, on obtient le carbonate. On obtient la guanidine libre en dissolvant le carbonate dans une quantité mesurée d'acide sulfurique et ajoutant de l'eau de baryte titrée en quantité convenable pour précipiter tout l'acide sulfurique.

GUANINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La guanine, qui a pour formule $C^5H^5Az^5O$, a été découverte par Unger et étudiée tour à tour par Einbrodt, Neubauer, Kerner, Strecker, Scherer, Barreswill et Stephano Capranica.

Cette base se présente sous forme d'une poudre blanche, insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther; elle se dissout dans les acides, mais encore mieux dans la potasse et dans la soude. Dissoute dans la soude et additionnée de permanganate de potasse, elle se convertit en oxyguanine. Délayée dans l'acide chlorhydrique de 1.10 de densité et additionnée de chlorate de potasse, elle fournit de l'acide parabanique et de la guanidine; il se forme, en outre, un peu de xanthine.

Neubauer et Kerner ont obtenu par l'acide azotique un dérivé nitré de la guanine jaune citron amorphe, se dissolvant dans la potasse avec une couleur jaune (*nitrate* de *nitroguanine*).

Stephano Capranica a fait sur la guanine des expériences avec l'acide picrique, le chromate de potassium, le ferrocyanure de potassium. Les réactions obtenues peuvent servir à caractériser la guanine.

Une solution chaude de chlorhydrate de guanine, additionnée d'une solution d'acide picrique saturée à froid, donne un précipité cristallisé qui se forme d'autant plus lentement que les liqueurs sont plus diluées. Une solution au centième dépose rapidement des boules d'aspect cristallin d'une couleur orangée et d'aspect soyeux. Cette combinaison de guanine et d'acide picrique est stable, presque insoluble dans l'eau froide, très peu soluble dans l'eau chaude. Au microscope, les cristaux paraissent groupés comme les poils d'un

pinceau ou un faisceau de feuilles de fougère. La sensibilité de ce réactif est très grande. Si l'on étend de son volume d'eau une solution de 1 milligramme de guanine dans 5 c. c. d'eau, on obtient avec l'acide picrique une belle cristallisation de picrate. Ni la xanthine, ni la sarcine ne donnent les mêmes résultats; la sarcine se combine avec l'acide picrique, mais les cristaux ont des formes différentes de ceux de la guanine. La précipitation n'a lieu qu'autant que la liqueur contient au moins un centième de son poids de sarcine.

Le chromate de potassium forme avec la guanine une combinaison cristalline d'un rouge orangé que le microscope montre prismatique et hexagonale. Cette combinaison est à peu près insoluble dans l'eau. Les combinaisons de la xanthine et de la sarcine avec l'acide chromique sont solubles dans l'eau. Le ferrocyanure de potassium se combine aussi avec la guanine; la solution bouillante dépose pendant son refroidissement une combinaison d'un jaune brun.

La guanine se combine très bien avec les acides forts; elle s'échauffe avec l'acide sulfurique, mais ses combinaisons sont peu stables et se décomposent par l'eau; celles qu'elle forme avec les acides volatils perdent leur acide à une température peu élevée. Elle ne se dissout pas dans les acides formique, acétique, lactique, succinique, citrique et hippurique.

L'*azotate* est en fines aiguilles très ténues, rassemblées en groupes.

Le *bromhydrate* se présente sous forme de petites aiguilles prismatiques d'un blanc jaunâtre, efflorescentes à 100°, fusibles vers 180° et décomposées par une plus haute température.

Le *chlorhydrate* a l'aspect de fines aiguilles jaune clair qui se déposent lorsqu'on fait dissoudre la guanine dans l'acide chlorhydrique bouillant.

Le *sulfate* est en aiguilles jaunâtres qui ont quelquefois plusieurs centimètres de longueur. On ne peut les laver à l'eau, qui les décompose. Elles perdent leur eau de cristallisation à 125°.

Le *tartrate* cristallise en mamelons jaunes.

La guanine existe non seulement dans le guano, mais encore elle forme la partie la plus essentielle des excréments de l'araignée diadème et paraît exister dans l'organe vert de l'écrevisse et dans l'organe dit « de Bojanus » de la coquille des étangs. Scherer l'a rencontrée dans le pancréas du cheval et Barreswill dans les écailles d'ablettes.

Préparation. — Les principaux procédés de préparation sont dus à Unger, Strecker, Neubauer et Kerner.

Procédé Unger. — On traite le guano par un lait de chaux étendu jusqu'à ce que la liqueur soit légèrement colorée en vert par l'ébullition; on

filtre, on neutralise par l'acide chlorhydrique. Au bout de quelques heures, la guanine se précipite avec une quantité à peu près égale d'acide urique.

On traite le précipité par l'acide chlorhydrique bouillant qui ne dissout que la guanine et la solution décantée dépose par le refroidissement des cristaux de la combinaison d'acide chlorhydrique et de guanine, on purifie les cristaux par une nouvelle cristallisation et l'on isole la base par l'ammoniaque. Ce procédé donne environ 5/8 p. c. de guanine.

Procédé Strecker. — Strecker délaye le guano dans l'eau et y ajoute peu à peu un lait de chaux ; le mélange est porté à l'ébullition et la liqueur brune passée à travers une étamine. Ce traitement est répété tant que la liqueur se colore; on dissout aussi dans le lait de chaux la matière colorante avec des acides volatils et d'autres substances indéterminées. Le résidu renferme la guanine et l'acide urique. On l'épuise par des solutions bouillantes de carbonate de soude. Les solutions réunies sont additionnées d'acétate de soude, puis d'acide chlorhydrique jusqu'à réaction fortement acide.

La guanine et l'acide urique précipitent, le précipité est lavé à l'eau, repris par l'acide chlorhydrique moyennement étendu et bouillant, on filtre, on évapore et on fait cristalliser. Le chlorhydrate de guanine qui cristallise renferme de l'acide urique; on le décompose à l'ébullition par l'ammoniaque étendue, puis on dissout la guanine ainsi séparée dans l'acide azotique concentré qui détruit l'acide urique. L'azotate de guanine cristallise par le refroidissement. Traité par un excès d'ammoniaque, il fournit de la guanine pure colorée en jaune.

Procédé Neubauer et Kerner. — Suivant ces deux savants, on obtient de la guanine tout à fait pure en dissolvant dans l'acide chlorhydrique très étendu le composé qu'elle forme avec le chlorure mercurique, décomposant par l'hydrogène sulfuré, filtrant et précipitant par l'ammoniaque la liqueur incolore.

GUARANINE.

La guaranine a été découverte par Théodore Martins, en 1826. Elle est retirée du *Paullinia sorbilis*, de la famille des Sapindacées. Le *Paullinia sorbilis* est un arbrisseau grimpant qui se trouve principalement au nord du Brésil, sur les bords de la rivière des Amazones.

Propriétés chimiques et physiques. — La guaranine pure se présente sous forme de magnifiques cristaux incolores, soyeux, se rassemblant en belles houppes blanches ou en faisceaux brillants. Elle a tous les caractères de la caféine et semble complètement identique avec elle ; mêmes propriétés, même

composition, mêmes équivalents chimiques. Ce que nous avons dit de la caféine s'applique entièrement à la guaranine au point de vue chimique.

Dosage. — Snow a fait connaître une méthode d'essai qui a la plus grande ressemblance avec la méthode d'essai de la noix vomique, recommandée par Lyons. Voici en quoi elle consiste : Introduire 5 grammes de guarana dans un petit flacon d'environ 100 c. c. de capacité, puis 44 c. c. de chloroforme, boucher et agiter, puis ajouter 6 c. c. d'un mélange de 6 volumes d'alcool et 1 volume d'une solution concentrée d'ammoniaque, agiter fréquemment pendant plusieurs heures et laisser reposer pendant une nuit. Filtrer rapidement sur un filtre de 108 millimètres de diamètre, recevoir le liquide filtré dans un vase gradué jusqu'à 40 c. c. correspondant à 4 grammes de matière, évaporer le chloroforme, traiter le résidu avec un peu d'eau, filtrer à travers du coton, puis au papier, en faisant servir les eaux de lavage du premier filtre au lavage du second. Le lavage doit être prolongé tant que le liquide filtré est précipitable par l'acide phosphomolybdique. Le liquide filtré qui mesure ordinairement 40 à 50 c.c., est placé dans un séparateur et lavé avec du chloroforme employé en petites quantités jusqu'à ce que le liquide aqueux ne soit plus précipitable par l'acide phosphomolybdique. En général, deux lavages sont suffisants. On évapore la solution chloroformique dans un verre taré, on dessèche le résidu à 100°, on laisse refroidir, et on pèse de nouveau. En multipliant par 25 le poids exprimé en grammes, on a le pourcentage d'alcaloïde.

Voici un autre procédé. On évapore à siccité 5 c. c. d'extrait fluide avec environ 30 grammes de litharge en poudre, on introduit le tout dans un flacon de 120 à 150 c. c. de capacité, on ajoute 100 c. c. de chloroforme, on agite pendant trois à quatre heures, puis on filtre au papier avec un peu de magnésie destinée à fixer les parcelles de matière insoluble en suspension dans le liquide. 80 c. c. du liquide filtré correspondant à 4 c. c. d'extrait fluide sont évaporés à siccité, desséchés pendant une demi-heure à 100°. Le résidu est pesé froid. En multipliant par 25 le poids du résidu sec exprimé en grammes, on a le pourcentage d'alcaloïde.

Extraction. — Greene a fait connaître le procédé suivant : Le guarana finement pulvérisé est intimement mélangé avec 3 fois son poids de litharge en poudre fine. On fait bouillir ce mélange avec de l'eau distillée, jusqu'à ce qu'en cessant momentanément l'ébullition, le précipité se rassemble rapidement au fond du vase et le liquide qui surnage soit clair et incolore. 15 grammes de guarana exigent à peu près une pinte (567 grammes) d'eau distillée. L'ébullition a besoin d'être maintenue pendant plusieurs heures pour que le liquide remplisse la condition précédente, aussi faut-il de temps en

temps remplacer l'eau évaporée. On laisse refroidir le liquide, on le décante, on filtre; cela fait, on reçoit le précipité sur le filtre et on lave ce précipité à l'eau distillée bouillante, tant que le liquide filtré est précipitable par l'acide phosphomolybdique ou par les chlorures d'or et de platine. Après quoi, on précipite le plomb du liquide filtré par un courant d'hydrogène sulfuré et l'on sépare le sulfure de plomb par une nouvelle filtration. La solution est évaporée au bain-marie, filtrée pour enlever un léger dépôt de soufre, enfin concentrée et abandonnée à la cristallisation. La guaranine cristallisée, exprimée entre des feuilles de papier à filtre, est d'un blanc parfait. On lui fait subir une seconde cristallisation. Les eaux mères concentrées donnent un nouveau dépôt de guaranine cristallisée, qu'une nouvelle cristallisation dans l'alcool affaibli et bouillant rend incolore et parfaitement pure.

Ce mode opératoire a donné un rendement de 5.05 de guaranine pour 100 de guarana.

Bochefontaine et Gosset préconisent le procédé suivant :

On triture 100 grammes de guarana réduit en poudre fine avec 1 gramme de magnésie calcinée, puis le tout est humecté avec un peu d'eau.

La pâte, grise au moment du mélange, est abandonnée à elle-même pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, elle a pris une couleur rouge acajou caractéristique.

On l'épuise alors en trois fois dans une allonge au moyen de 40 grammes de chloroforme bouillant.

Le choroforme, chargé des principes qu'il a dissous, est distillé à la trompe.

On dissout avec l'eau bouillante l'alcaloïde encore impur attaché aux parois du ballon sous forme d'un dépôt blanchâtre, en grande partie composé de cristaux. On filtre et l'on soumet à l'évaporation sur l'acide sulfurique.

On obtient ainsi, après plusieurs cristallisations successives, de magnifiques cristaux incolores, acidulés, soyeux, qui se rassemblent en belles houppes blanches ou en faisceaux brillants. Par cette méthode, on obtient 4.50 grammes environ de guaranine pure pour 100 grammes de guarana.

Action physiologique. — L'action physiologique de la guaranine est en tout semblable à celle de la caféine. Ce qui a été dit de cette dernière substance s'applique exactement à la guaranine. (Voir plus haut l'article *caféine*.)

Effets thérapeutiques. — La guaranine peut être employée dans un très grand nombre de cas. Le guarana qui agit par ces principes est d'un usage journalier et rend de grands services dans le traitement de nombreuses affections.

Maladies de l'estomac. — Gavrelles en a retiré d'excellents résultats dans le traitement des maladies de l'estomac, lorsqu'il y a débilité, quand une stimulation modérée, mais plus ou moins persistante, est jugée nécessaire, lorsqu'il s'agit de relever les forces dans les convalescences longues, difficiles et à forme adynamique. On vante son usage contre la dysenterie, la diarrhée, certaines hémorragies plutôt passives que véritablement actives, et les affections inflammatoires du gros intestin, caractérisées par des selles glaireuses et spumeuses.

Migraine. — La guaranine réussit contre la migraine. Son action est remarquable dans tous les cas où la céphalalgie est liée à un trouble des fonctions de l'estomac. C'est un palliatif qui ne paraît curatif que parce que la constitution du sujet se modifie par l'âge ou par une autre cause durant l'emploi du remède. La guaranine n'a pas, comme on l'a annoncé, d'efficacité spéciale.

Névralgies. — La guaranine possède une utilité incontestable dans le traitement des névralgies; elle calme la douleur et diminue la durée de l'accès; elle fait merveille chez les personnes atteintes de névralgies chroniques dont l'état général est profondément troublé.

Doses, formules. — La guaranine s'emploie aux mêmes doses que la caféine et suivant les mêmes formules.

GYMNOCLADINE.

La gymnocladine existe dans le *Gymnocladus dioica* ou chicot du Canada, grand arbre qui croît dans l'Amérique boréale et appartient à la famille des légumineuses.

Les graines de cet arbre portent, aux États-Unis, le nom de *coffee-bean*, et l'arbre lui-même est désigné sous le nom de coffee-trea, parce que, lorsqu'elles sont torréfiées, elles peuvent être employées aux mêmes usages que le café.

L'histoire chimique de la gymnocladine est à faire. Les recherches qui ont été exécutées demandent une étude sérieuse qui fera la lumière sur cette substance toxique.

Action physiologique. — Le Dr Bartholow, de Philadelphie, a étudié les propriétés physiologiques de ce principe actif. Il s'est servi d'un extrait aqueux des graines. Cet extrait agit d'abord sur la sensibilité, puis sur la motilité.

Dix minutes après l'injection sous-cutanée de 60 centigrammes, la grenouille sur laquelle on expérimente est atteinte d'une paralysie sensorielle si

complète, qu'une violente irritation ne détermine chez elle aucun mouvement musculaire; les mouvements spontanés sont toutefois conservés, car lorsqu'on touche la peau de la face ou des yeux, les paupières se ferment. Quand le principe actif a produit son effet maximum, l'anesthésie est générale et le cerveau est stupéfié. Tout d'abord, la vision devient plus aiguë, l'attention reste éveillée; mais à mesure que l'effet se produit, le tout s'engourdit. La cornée est alors anesthésiée de telle façon que lorsqu'on l'irrite, les paupières ne se déplacent plus; toutefois, l'attention persiste encore assez pour que les yeux suivent les objets qu'on en approche.

Les premiers effets de l'extrait sur le système nerveux moteur consistent à mettre les muscles volontaires dans l'état spasmodique. Le corps entier devient rigide et cet état est suivi d'une parésie des membres inférieurs. Cependant les nerfs moteurs ne perdent pas leur irritabilité et les muscles se contractent sous les stimulations directes ou indirectes. Quand le principe a produit tout son effet et qu'on stimule le nerf sciatique avec le courant faradique, les muscles des membres inférieurs se contractent et les muscles directement irrités répondent énergiquement. Les effets sont centraux et non périphériques. L'état spasmodique des muscles volontaires ne cesse pas entièrement et la paralysie revêt un aspect de rigidité.

Chez la grenouille, le nombre des pulsations du cœur se réduit de moitié et l'on remarque un abaissement de la tension artérielle qui succède à son élévation.

HARMALINE.

La harmaline est contenue dans les graines du *Peganum harmala* (rutacées) à l'état de phosphate probablement. Découverte par Gœbel en 1837, elle a été étudiée successivement par Will et Warentrap et par Fritzsche.

Propriétés chimiques et physiques. — La harmaline est blanche à l'état de pureté, mais elle se présente souvent avec une teinte jaune ou brunâtre. Pour la purifier, on met l'alcaloïde en suspension dans l'eau, on dissout presque entièrement par l'acide chlorhydrique et on filtre la solution du chlorhydrate. La partie non dissoute de la base retient la matière colorante. La solution étendue d'eau est précipitée de nouveau par le chlorure de sodium ou l'acide chlorhydrique; le chlorhydrate qui se sépare est lavé au sel marin, puis redissous dans l'eau, traité par le charbon animal et finalement additionné de potasse caustique. La harmaline se sépare parfaitement pure.

Elle est peu soluble dans l'eau et dans l'éther, assez soluble dans l'alcool à froid, très soluble dans l'alcool bouillant. Elle cristallise dans ce dernier liquide en octaèdres à base rhombe. Elle colore la salive en jaune.

Soumise à l'action de la chaleur, elle fond en répandant des vapeurs blanches et en se charbonnant. Dans un tube, elle donne un sublimé blanc et farineux. Les oxydants la transforment en harmine; ils la convertissent aussi en une matière colorante rouge, insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.

Sous l'influence de l'acide azotique concentré, elle donne un dérivé nitré, la nitroharmaline. Cette base est très peu soluble dans l'eau froide, qu'elle colore cependant en jaune; peu soluble dans l'éther froid, plus soluble dans l'éther chaud. Elle se dissout bien mieux dans l'alcool que la harmaline ou la harmine. Elle est légèrement soluble dans les liqueurs alcalines et soluble dans les huiles grasses ou essentielles.

Dissoute à chaud dans le naphte, elle dépose par refroidissement en aiguilles jaune clair qui paraissent contenir 5 à 6 p. c. de naphte combiné.

Elle fond vers 120°, en une masse brune qui cristallise par refroidissement; à chaud, elle déplace l'ammoniaque des sels ammoniacaux.

L'acide azotique la transforme en nitroharmine. Elle se combine aux acides et forme des sels jaunes et cristallins.

L'acide cyanhydrique se combine avec la harmaline pour former l'hydrocyanharmaline qui se présente en cristaux rhombiques plats quand on la prépare au moyen de l'alcool. Ces cristaux ne s'altèrent ni dans le vide, ni dans l'air sec; ils supportent sans s'altérer une température de 100°; on peut même élever la température au-dessus de 100° sans décomposer cette base; à 180°, elle se dédouble en acide cyanhydrique et harmaline. Cette décomposition en présence d'eau et d'alcool s'effectue à la température d'ébullition de ces liquides.

L'acide nitrique à l'ébullition agit sur une solution d'hydrocyanharmaline; il donne une liqueur pourpre qui dépose par refroidissement des granulations rouges amorphes, que l'ammoniaque colore en vert.

Le chlore, dégagé par un mélange d'acide chlorhydrique et de chlorate de potasse, la transforme en un produit résineux. En présence de ces acides, l'hydrocyanharmaline se conduit comme une base et forme des sels peu stables.

La harmaline forme avec les acides des sels jaunes, fort solubles et cristallisables.

L'*azotate* se présente sous l'aspect d'aiguilles cristallines faciles à obtenir et peu solubles dans l'eau froide.

Le *chlorhydrate* est en longues aiguilles jaunes et prismatiques, assez solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le *sulfate* se prend dans le vide en masses radiées; avec un excès d'acide sulfurique, il se forme des aiguilles fort solubles.

Extraction. — On pulvérise grossièrement les graines et on les traite dans un appareil à déplacement par de l'eau aiguisée d'acide sulfurique ou d'acide acétique.

On ajoute à l'extrait une solution de sel marin : les chlorhydrates des alcaloïdes du péganum étant au nombre de deux, la harmine et la harmaline, insolubles dans ce liquide, précipitent en retenant de la matière colorante. Ce précipité est séparé et lavé ; par dissolution dans l'eau et filtration, une partie de la matière colorante est éliminée ; une addition de noir animal à la liqueur donne une solution incolore d'où l'ammoniaque précipite, en chauffant à 50°-60° les alcalis purs. Par addition d'ammoniaque, la harmine précipite d'abord, la harmaline ne précipite qu'ensuite.

La harmine est alors en aiguilles microscopiques, et la harmaline sous forme de feuillets.

On peut employer avec avantage l'azotate de soude plutôt que le chlorure de sodium, les nitrates des alcalis étant moins solubles que les chlorhydrates. On retire par ce procédé de 2.6 à 2.8 p. c. de harmaline.

HARMINE.

La harmine a été retirée par Fritzsche des graines du *Peganum harmala*, où elle existe en plus petite quantité que la harmaline.

Propriétés chimiques et physiques. — La harmine cristallise en prismes rhomboïdaux ; elle est presque insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et l'éther à froid. Par l'ébullition, elle déplace l'ammoniaque des sels ammoniacaux.

Sous l'influence du chlore, elle forme un composé nouveau, la *dichlorharmine*, qui se présente en cristaux aiguillés. Ce composé est presque insoluble dans l'eau froide, très légèrement soluble dans la soude. Il se dissout bien dans l'alcool, l'éther, le sulfure de carbone et la benzine.

Les sels qu'il forme sont généralement très peu solubles en présence d'un excès d'acide. Ils sont très peu stables et se décomposent partiellement.

On connaît un dérivé nitré de la harmine, la *nitroharmine*, mais ce composé n'a pu être obtenu par l'action de l'acide azotique sur la harmine; il dérive de l'action de cet acide sur la harmaline.

La harmine forme avec les acides des sels incolores ; leurs solutions étendues sont bleuâtres ; concentrées, elles sont jaunes.

L'*azotate* est en aiguilles incolores, peu solubles dans l'eau froide, moins solubles encore dans l'eau additionnée d'acide azotique.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme d'aiguilles cristallines, solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Extraction. — On prépare la harmine en suivant le procédé qui sert à obtenir la harmaline, les deux bases étant à l'état de chlorhydrate. La harmine précipite la première par addition d'ammoniaque; le précipité est formé d'aiguilles.

On peut aussi l'obtenir en oxydant la harmaline. A cet effet, on chauffe le bichromate de harmaline au delà de 120°; il se décompose subitement avec production de harmine, dont une partie se volatilise et l'autre se condense en cristaux. Mais il est préférable de chauffer la harmaline avec un mélange à parties égales d'acide chlorhydrique et d'alcool, additionné d'un peu d'acide nitrique. On porte à l'ébullition et la transformation de la harmaline en harmine est bientôt effectuée : on refroidit donc la liqueur et il se sépare une grande quantité de fines aiguilles de chlorhydrate de harmine.

HÉDÉRINE.

Suivant Vandamme et Chevalier, il existerait un alcaloïde dans les graines de lierre, *Hedera helix* (caprifoliacées). L'action énergique de ces graines sur l'organisme doit engager les savants à entreprendre sur elles de nouvelles recherches pour être fixés sur leur valeur et aussi pour être renseignés d'une manière positive sur l'existence de l'hédérine et de ses propriétés.

HÉLIOTROPINE.

L'héliotropine existe dans l'*Heliotropium europæum ;* elle a été isolée par J.-A. Battandier.

Propriétés chimiques et physiques. — L'héliotropine se présente sous forme de lamelles cristallines ou de prismes paraissant appartenir au système rhomboïdal oblique. Elle est facilement soluble dans l'eau ordinaire et dans l'eau acidulée. Elle a une forte réaction alcaline et se combine aux acides pour former des sels. Soumise à l'action de la chaleur, elle brûle avec l'odeur de la corne, en laissant un charbon volumineux et boursouflé. Elle est précipitée de ses sels sous forme huileuse par la potasse. La solution de ses sels brunit comme celle des sels de conicine ou de nicotine; elle est d'une amertume au moins égale à celle de la quinine; elle donne admirablement toutes les réactions des alcaloïdes.

Extraction. — On fait bouillir les plants d'héliotrope avec de l'eau acidulée d'acide chlorhydrique, on évapore cette décoction en consistance siru-

peuse, on précipite par l'alcool concentré, on chasse l'alcool par distillation et on traite le nouvel extrait, ainsi débarrassé des matières gommeuses, par la potasse et une grande quantité d'éther. Cet éther, d'une belle couleur verte, est agité avec 500 grammes d'eau acidulée d'acide sulfurique. Ce dernier liquide est repris par la potasse et l'éther. Ce nouvel éther évaporé laisse l'alcaloïde sous forme d'une huile épaisse qui se concrète en masse butyreuse.

HOMATROPINE.

Propriétés chimiques et physiques. — L'homatropine cristallise en prismes incolores, peu solubles dans l'eau et cependant très hygrométriques. Soumise à l'action de la chaleur, elle fond entre 95°5 et 98°5. Elle se combine aux acides et forme des sels parfaitement définis et habituellement cristallins.

Préparation. — L'homatropine se prépare en chauffant à 100° molécules égales de tropine et d'acide oxytoluique en présence d'acide chlorhydrique. On sépare la base formée en la précipitant par le carbonate de potasse et reprenant par l'alcool ou le chloroforme.

Propriétés thérapeutiques. — L'homatropine est bien moins toxique que l'atropine. Elle est employée dans les affections oculaires et contre les sueurs des phtisiques. On emploie de préférence ses sels et particulièrement son chlorhydrate.

Affections oculaires. — D'après les essais de Galezowski, la dilatation obtenue avec l'homatropine est aussi considérable qu'avec l'atropine; elle ne dure que quelques heures et ne paralyse l'accommodation que d'une façon très faible et pendant deux ou trois heures seulement.

L'homatropine n'irrite pas la conjonctive. Le Dr Berteau, de Kiel, a fait des expériences avec la même substance, qu'il administre à l'intérieur. Il a remarqué que les pupilles ne se dilataient qu'à la dose relativement assez forte de 3 centigrammes

Le Dr Hermann Schœffer a fait des expériences comparatives de l'action sur l'œil de l'homatropine, l'atropine et la duboisine. Voici le résultat de ses recherches :

1° *Action sur la pupille.* — Chez le chien, il a remarqué que la mydriase apparaissait 6 minutes après l'instillation d'une solution d'atropine, allait en augmentant durant 15 minutes, pour disparaître après 26 à 32 heures. La duboisine produisait la mydriase dans l'espace de 5 minutes et celle-ci diminuait pendant 18 heures. L'homatropine donnait les mêmes résultats pendant les mêmes périodes de temps. Chez l'homme, la mydriase apparaissait 14 ou 15 minutes après l'instillation et persistait jusqu'au quatrième jour

avec l'atropine. La duboisine produisait, dans l'espace de 6 à 8 minutes, une dilatation qui durait environ 4 jours. Avec l'homatropine, la dilatation se montrait après 9 minutes et persistait 3 heures. Avec des solutions plus concentrées, on comprend parfaitement que les phénomènes doivent être plus rapides et plus durables ;

2° *Influence sur l'accommodation.* — Les modifications dans l'acuité visuelle et l'accommodation se montraient plus rapidement (10 minutes environ) avec la duboisine qu'avec l'atropine (23 minutes). Le summum d'intensité avait lieu 1 1/2 heure après la dilatation avec la duboisine et en même temps qu'elle avec l'homatropine. Ils disparaissaient plus rapidement avec l'homatropine qu'avec les deux autres alcaloïdes ;

3° *Influence de l'ésérine sur la pupille dilatée par l'atropine, la duboisine et l'homatropine.* — Une instillation de la solution d'ésérine suspendait au bout de 5 minutes la mydriase par l'atropine, et, après 20 minutes, la mydriase par la duboisine. Cette action neutralisante était temporaire, car, 1 1/2 heure après, l'action mydriatique de l'atropine et de la duboisine se manifestait de nouveau. Dans le cas où l'on avait employé l'homatropine, l'ésérine n'agissait qu'après 50 minutes ; mais la mydriase ne se reproduisait pas.

En résumé, la mydriase est produite plus rapidement avec l'homatropine qu'avec l'atropine et la duboisine, mais la dilatation est moindre. Quand on veut obtenir l'accommodation et quand il est nécessaire d'examiner le fond de l'œil, il est préférable d'employer l'homatropine. Vælker et Fronmuller emploient habituellement le bromhydrate d'homatropine.

Sueurs de phtisiques. — L'homatropine a été conseillée contre la sueur des phtisiques par William Murrela et Berteau. Bien qu'elle ait une action incontestable sur cette hypersécrétion, elle paraît moins efficace que l'atropine.

Doses et formules. — L'homatropine peut s'administrer à la dose de 1 à 2 centigrammes intérieurement. Le Dr Fronmuller dit avoir pu en vingt-quatre heures administrer 6 grains de bromhydrate d'homatropine et n'avoir remarqué qu'un peu de sécheresse à la gorge. Nous pensons qu'il est prudent de ne jamais employer de pareilles doses.

Collyre.

Bromhydrate d'homatropine . .	5 centigrammes.
Eau distillée	10 grammes.

Une goutte dans l'œil.

Injections hypodermiques.

Bromhydrate d'homatropine. . . .	2 grammes.
Eau de laurier cerise.	10 —

A injecter quelques gouttes.

Solution.

Bromhydrate d'homatropine. . . .	1 gramme.
Eau distillée	10 —

HOMOCINCHONIDINE.

Cette base est identique avec la cinchonidine; elle présente la même formule et possède avec elle la même solubilité dans l'eau, l'alcool et l'éther, et le même pouvoir rotatoire. Les chlorhydrates et chloroplatinates ont la même formule et la même forme cristalline que les sels correspondants de cinchonidine.

HOMOCRÉATINE.

Propriétés chimiques et physiques. — L'homocréatine est en cristaux incolores, clinorhombiques, ne retenant pas d'eau de cristallisation.

Elle est peu soluble dans l'eau froide, plus facilement dans l'eau bouillante, presque insoluble dans l'alcool. Sa saveur est amère ; sa réaction est alcaline. Lorsqu'on la chauffe, elle commence à s'altérer vers 150°.

Elle forme des sels avec les acides.

Le chlorhydrate s'obtient en faisant bouillir la base avec de l'acide chlorhydrique concentré. Par le refroidissement, il se dépose en fines aiguilles, très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Ce chlorhydrate forme avec le chlorure platinique un sel double qui cristallise en octaèdres. Il s'unit aussi avec le chlorure de zinc.

Préparation. — On obtient l'homocréatine en mélangeant, à équivalents égaux, des dissolutions aqueuses et concentrées, le tout additionné de quelques gouttes d'ammoniaque. Au bout de quelques jours, on lave les cristaux à l'éther, puis à l'alcool, et on les fait cristalliser à plusieurs reprises dans l'eau ammoniacale. C'est l'homocréatine de Lindenberg.

HOMOQUININE.

L'homoquinine a été découverte simultanément par Howard et Hodgkin. Elle a fait de la part de Hesse l'objet d'une étude particulière. Elle existe

dans les *quina cuprea*. Elle cristallise dans l'éther aqueux en prismes aplatis ou en lamelles, selon que les cristaux contiennent 1 ou 2 molécules d'eau. Elle est facilement soluble dans l'alcool et le chloroforme et peu soluble dans l'éther. Sa solution sulfurique est fluorescente. Le chlore et l'ammoniaque la colorent en vert, comme la quinine; elle se combine aux acides et donne des sels généralement cristallisés.

Le *chlorhydrate* est très soluble dans l'eau.

Le *sulfate basique* se présente en petites aiguilles cristallines peu solubles dans l'eau et dans l'alcool.

HYDRACRIDINE.

Suivant Grœbe et Caro, lorsqu'on réduit l'acridine par l'amalgame de sodium, il se forme deux produits d'addition, l'hydracridine soluble et l'hydracridine insoluble.

Propriétés chimiques et physiques. — L'hydracridine soluble est en prismes incolores, fusibles à 169°, sublimables, se décomposant partiellement à la distillation. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool froid, facilement dans l'alcool chaud et dans l'éther.

Lorsqu'on la chauffe jusqu'à 300°, ou en faisant passer ses vapeurs dans un tube chauffé au rouge sombre, elle reproduit son générateur.

Les acides chlorhydrique et sulfurique étendus ne l'attaquent pas, même à l'ébullition. Elle se dissout dans l'acide sulfurique concentré, et l'eau la précipite sans altération de cette solution; la solution sulfurique est-elle chauffée à 100°, l'ammoniaque en précipite de l'acridine; chauffée avec de l'acide sulfurique étendu et du bichromate de potassium, elle se convertit en chromate d'acridine.

A 200-210°, l'acide iodhydrique la réduit avec production d'acridine et d'une autre base.

Elle ne se combine pas aux acides.

Par l'action prolongée de l'amalgame de sodium, elle se transforme en hydracridine insoluble.

Préparation. — On chauffe une solution alcoolique d'acridine au bain-marie, pendant quelques heures, avec de l'amalgame de sodium. Lorsqu'une portion de la solution, additionnée d'un acide, ne se colore plus en jaune, la réaction est terminée. Il se sépare, par le refroidissement, des cristaux blancs. On distille alors la majeure partie de l'alcool, et on épuise le résidu avec de l'eau acidulée, pour enlever l'acridine non attaquée. La masse blanche, reprise par l'alcool bouillant, laisse déposer des cristaux, qu'on purifie par plusieurs cristallisations dans l'alcool.

HYDRASTINE.

L'hydrastine est contenue dans la racine de l'*Hydrastis canadensis*, plante de la famille des renonculacées. Reconnue en 1851 par Durand, de Philadelphie, elle a été successivement étudiée par Perrins, de Worcester, Mahla, de Chicago, Lloyd, de Cincinnati, Kraut et Power.

Propriétés chimiques et physiques. — L'hydrastine pure est en cristaux incolores pouvant atteindre une longueur de 8 à 10 millimètres; ces cristaux appartiennent au système orthorhombique; ils sont anhydres. Soumis à l'action de la chaleur, ils fondent à 132° c.

Insoluble dans l'eau et la benzine du pétrole, peu soluble dans l'éther et l'alcool froid, elle se dissout dans le chloroforme et les acides dilués.

L'ammoniaque précipite la solution chlorhydrique en blanc et le précipité est légèrement soluble dans un excès d'ammoniaque. Cette même solution est précipitée par l'iodure de potassium, l'iodure de mercure et de potassium, le ferrocyanure de potassium, le chlorure mercurique, l'acide picrique, le chlorure d'or, etc.

En faisant réagir l'hydrogène naissant sur l'hydrastine, on a obtenu l'hydrohydrastine.

L'hydrastine se combine avec l'iode, avec le brome; le composé iodé est cristallisable.

D'après Lyons, l'hydrastine peut être dosée volumétriquement par le réactif de Mayer, dont chaque centimètre cube précipite environ 30 milligrammes d'hydrastine d'une solution à 1/200. Si la solution est un peu plus concentrée, l'équivalent est un peu plus fort, et si elle est moins concentrée, l'équivalent est un peu plus faible.

L'acide sulfurique ne se colore qu'en jaune faible au contact de l'hydrastine pure. Si l'on chauffe, le mélange devient d'un bleu pourpre foncé. Si l'acide sulfurique contient des traces d'acide nitrique, la coloration est jaune et rouge orange, si l'acide azotique atteint la proportion de 1/1,000; au delà de cette proportion, le mélange est orange, puis rouge pâle.

L'acide azotique pur donne une coloration orange qui est stable. En ajoutant de l'eau, le résidu insoluble se dissout en produisant une fluorescence bleue intense.

Dissoute dans l'acide sulfurique concentré avec un peu de bioxyde de manganèse, l'hydrastine donne lieu à une coloration orangé pâle qui devient rouge cerise foncé, et finalement jaune orangé pâle. Cette réaction est caractéristique.

L'hydrastine, additionnée d'acide sulfurique, puis d'iodate de baryum,

produit une coloration orangée qui devient cramoisie, puis d'un rouge de sang, enfin orangée pâle. Le bichromate de potassium dans les mêmes circonstances produit les mêmes colorations, mais moins intenses. Le permanganate de potassium conduit aux mêmes colorations finales, mais elles sont plus fugaces.

Les solutions d'hydrastine sont précipitables par le bichromate de potassium; l'acide sulfurique rougit instantanément le précipité. Cette coloration pâlit très rapidement.

L'acide sulfomolybdique produit une coloration verte qui, peu à peu, devient brune et pâlit.

L'hydrastine se combine avec les acides.

Le *chlorhydrate* est incristallisable. Le sulfate est amorphe. On a obtenu également l'acétate, le citrate, etc.

Extraction. — La poudre d'*Hydrastis canadensis* humectée d'alcool est convenablement tassée dans un percolateur et soumise à l'action de l'alcool jusqu'à épuisement. Au liquide, on ajoute de l'acide sulfurique en grand excès, et après quatre heures de repos, on enlève le sulfate de berbérine formé. On filtre le liquide qui reste, et on ajoute de l'ammoniaque de manière à laisser une légère réaction acide; on sépare le sulfate d'ammonium, puis par distillation, le liquide est concentré en consistance sirupeuse, et le résidu versé dans 10 fois son volume d'eau froide. Après vingt-quatre heures de repos, on filtre pour séparer les substances résineuses, les huiles; le liquide filtré est une solution impure de sulfate d'hydrastine. On ajoute de l'ammoniaque en excès notable; on recueille l'hydrastine impure qui se dépose et on la dessèche; on met ce produit impur en macération dans 100 fois son poids d'eau froide rendue légèrement acide par l'acide sulfurique, et l'on filtre au bout de vingt-quatre heures. On précipite de nouveau le liquide filtré avec de l'ammoniaque en excès; on sépare le précipité et on le dessèche. Ce précipité est pulvérisé et traité par l'alcool bouillant, qui dépose en refroidissant des cristaux jaunes d'hydrastine impure. On purifie le produit par des cristallisations répétées dans l'alcool.

Action physiologique. — Léopold Fellner a étudié l'action physiologique de l'*Hydrastis canadensis* ou mieux de son principe actif. Il s'est servi de l'extrait, qui a été administré à des chiens par injection intra-veineuse, par injection sous-cutanée et par la voie gastrique et intestinale. Il a constaté que cette substance a une action très marquée sur le système vaso-moteur; les centres vaso-moteurs perdent de leur irritabilité sous son influence. La pression sanguine est abaissée après une ascension passagère. Si la dose n'est pas suffisante, l'ascension de la pression du sang est le seul phénomène observé.

Les battements du cœur sont ralentis ; après de fortes doses survient parfois de l'arythmie. Le ralentissement qui suit une dose moyenne cesse si les nerfs vagues sont coupés ; il n'en est pas de même du ralentissement et de l'arythmie qui succèdent à des doses fortes.

Ce produit donne lieu à des contractions utérines qui coïncident avec les oscillations de la pression sanguine.

Effets thérapeutiques. — L'*Hydrastis canadensis* est employé dans l'Amérique du Nord comme tonique et antipériodique, agissant comme le quinquina avec l'avantage de ne pas exercer une action irritante sur les voies digestives.

Le Dr Schatz, en 1883, a attiré l'attention des gynécologistes sur ce corps en annonçant qu'il jouissait de la propriété de resserrer les vaisseaux de la matrice et d'influencer favorablement les métrorragies.

Le Dr Mendès de Leon a administré ce médicament dans une quarantaine de cas.

Il n'a eu qu'à se louer de son emploi :

1° Dans les métrorragies ;

2° Dans les inflammations catarrhales des muqueuses utérine et cervicale. Le catarrhe du col étant une des maladies que l'on rencontre le plus fréquemment chez les femmes, l'hydraste du Canada est destiné à soulager bien des misères, si les observations de Schatz et de Mendès de Leon sont confirmées ;

3° Dans les inflammations chroniques du tissu conjonctif du bassin, qui s'accompagnent généralement de vives douleurs dans l'hypogastre, à l'époque des règles ;

4° Dans les déplacements de la matrice, notamment dans les rétroflexions et les rétroversions, alors que des adhérences empêchent de rendre à la matrice sa position normale ;

5° Dans les hémorragies qui surviennent à l'époque du retour d'âge.

L'auteur attribue l'influence heureuse de l'*Hydrastis canadensis* sur tous ces états pathologiques à la propriété dont il jouirait de diminuer l'hyperhémie des organes génitaux internes, en amenant la contraction des vaisseaux d'apport. Il n'agirait pas, comme l'ergot, sur la musculature utérine elle-même.

Doses et formules. — A la dose où l'*Hydrastis canadensis* a été employé jusqu'à ce jour, il ne détermine pas d'effets latéraux fâcheux ni désagréables. On n'obtient pas, à la suite de l'administration de ce médicament, comme après l'ingestion de l'ergot de seigle, de coliques utérines analogues à celles de l'accouchement.

La préparation employée en médecine est l'*extrait fluide d'Hydrastis canadensis* : c'est un liquide foncé, brun verdâtre, d'une odeur et d'une saveur vireuses.

On le donne par la bouche, à la dose de 80 gouttes, à prendre en quatre fois par jour. Quand il s'agit de réprimer une ménorragie, on commence l'administration sept à quatorze jours avant le début présumé de l'époque menstruelle.

Lorsque l'hydrastine sera obtenue en suffisantes quantités pour les besoins de la pratique, il est certain qu'elle sera employée de préférence à l'extrait fluide. Le dosage sera plus facile et l'administration plus commode.

Au début, on peut l'administrer à la dose de 1 à 2 milligrammes et augmenter si besoin est.

HYDROBERBERINE.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle se présente sous l'aspect de petits prismes rhomboïdaux obliques grenus ou en longues aiguilles plates et incolores. Elle est très soluble dans le chloroforme et le sulfure de carbone, soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau.

L'acide sulfurique la dissout en se colorant en jaune verdâtre.

Traitée par les oxydants, l'acide azotique, par exemple, elle est transformée en berberine par une réaction inverse de celle qui lui avait donné naissance.

La berberine forme avec les acides des sels qui cristallisent bien.

Le *chlorhydrate* est cristallin, il est légèrement soluble dans l'eau, un peu plus soluble dans l'alcool.

Le *sulfate* neutre est en aiguilles très solubles dans l'eau.

Préparation. — On fait bouillir dans un matras muni d'un réfrigérant à reflux, un mélange de 6 parties de berberine, 100 parties d'eau, 10 parties d'acide sulfurique monohydraté, ou 20 parties d'acide acétique cristallisable, et du zinc granulé ainsi que quelques fragments de platine. Après une ou deux heures d'ébullition, la liqueur est à peu près décolorée et la réaction est terminée. On dissout avec de l'acide sulfurique étendu le dépôt qui a pu se former, la solution est filtrée et précipitée par le chlorure de sodium.

Le précipité est dissous dans l'alcool bouillant et reprécipité de cet alcool par addition d'ammoniaque alcoolique. On purifie la base par recristallisation dans l'alcool.

HYDROCINCHONINE.

C'est une masse amorphe qu'on peut, en la précipitant d'une solution de chlorhydrate au moyen de la potasse, réussir parfois en attendant un certain temps à transformer en cristaux tabulaires.

Elle possède des propriétés basiques très marquées et ne donne cependant que des sels amorphes.

L'hydrocinchonine a été retirée par Caventon et Wilm de la cinchonine du commerce. Heise l'a retirée du *Cinchona cuprea*. On l'obtient par l'action de l'hydrogène naissant sur la cinchonine.

Préparation. — On fait réagir l'amalgame de sodium sur une solution acétique de cinchonine. On reprend par assez d'alcool pour que la cinchonine reste en solution, on ajoute de l'eau, et du précipité huileux qui se forme on sépare l'hydrocinchonine par l'éther.

HYDROCOTARTINE.

L'hydrocotartine est en prismes monocliniques, facilement solubles dans l'alcool, l'éther, la benzine et le chloroforme. Soumise à l'action de la chaleur elle fond entre 50 et 55°.

L'acide sulfurique dissout cette base en se colorant en jaune; la liqueur devient à chaud rouge carmin et prend enfin une teinte rouge violet sale.

Préparation. — On l'obtient en faisant agir le zinc et l'acide chlorhydrique sur la cotartine.

Elle se forme en faisant agir les mêmes corps sur la narcotine.

Voici le procédé employé : On traite pendant longtemps la cotartine par le zinc granulé en présence d'acide chlorhydrique étendu et froid. On sursature au bout de quelques jours avec de l'ammoniaque et on agite la solution avec de l'éther.

HYDROQUINIDINE.

Propriétés chimiques et physiques. — L'hydroquinidine est en aiguilles prismatiques ou en cristaux tabulaires, fusibles à 166-167°, peu solubles dans l'éther, facilement solubles dans le chloroforme et dans l'alcool.

Cette base possède une réaction alcaline.

Les solutions sulfuriques sont fluorescentes. Les hydracides donnent des solutions non fluorescentes.

Avec le chlore et l'ammoniaque, on constate la même réaction colorée que celle donnée par la quinine.

L'hydroquinidine dévie à droite le rayon de lumière polarisée.

Cette base n'est point attaquée par le permanganate de potasse, mais un mélange d'acide sulfurique et chromique la transforme en acide quininique. Elle se combine aux acides.

Le *chloroplatinate* est en courtes aiguilles jaune orangé.

L'*iodhydrate* cristallise en aiguilles à peine solubles dans l'eau froide.

Préparation. — On obtient cette base, qui existe mélangée à certains échantillons de quinidine, en oxydant la quinidine par le permanganate de potasse. L'hydroquinidine n'est point attaquée.

HYDROQUININE.

L'hydroquinine a été découverte par Heise en 1882 dans les eaux mères de la fabrication du sulfate de quinine. Il a publié un mémoire très complet sur cette substance.

Propriétés chimiques et physiques. — L'hydroquinine, précipitée de son sulfate par la soude, est d'abord amorphe, mais devient peu à peu cristalline ; sous cette dernière forme, elle retient de l'eau de cristallisation qu'elle perd à 115°. Dans le chloroforme, elle cristallise anhydre, elle est très soluble dans l'alcool, le chloroforme, la benzine, l'éther, le sulfure de carbone, l'acétone aqueuse, l'ammoniaque; elle est insoluble dans l'eau et les oxydes alcalins; soumise à l'action de la chaleur, elle fond à 168° en brunissant. Elle bleuit le tournesol rouge par un acide. Sa saveur est amère.

La solution sulfurique présente la même fluorescence bleue que la quinine et fournit comme cette dernière une coloration verte intense par le chlore et l'ammoniaque ; elle se distingue de la quinine parce qu'elle ne décolore que très lentement le permanganate de potasse.

Chauffée en vase clos entre 140 et 150° pendant six heures avec 8 fois son poids d'acide chlorhydrique de densité 1.125, l'hydroquinine se transforme en hydrocupréine. Cette dernière base est très soluble dans l'éther, le chloroforme et l'alcool, un peu soluble dans l'eau, plus soluble dans le même liquide chargé d'ammoniaque et surtout de potasse et de soude. En présence des alcalis caustiques, l'éther ne l'enlève pas à la solution aqueuse. Le contraire se produit en présence de l'ammoniaque. Ses solutions salines ou sa solution alcoolique se colorent en brun foncé par le perchlorure de fer ; elle fond entre 168 et 170°, est très alcaline, et forme avec les acides des sels généralement cristallisés qui se colorent en vert par l'ammoniaque et le chlore et résistent à l'action du permanganate. La solution sulfurique n'est pas fluorescente.

L'hydroquinine forme, comme la quinine avec les acides, trois sortes de sels : un sel basique, un sel neutre et un sel acide. Ces sels présentent en général la même solubilité que les sels correspondants de quinine.

Préparation. — Pour se procurer l'hydroquinine, on traite les eaux mères du sulfate neutre de quinine, eaux mères que l'on produit en grande quantité dans la fabrication du sulfate de quinine pur et qui retiennent la totalité de l'hydroquinine. On les neutralise exactement; on recueille le sel basique qu'elles abandonnent; on transforme celui-ci en sel neutre qu'on fait cristalliser, et on répète sur les nouvelles eaux mères le même traitement que sur les premières. Après plusieurs opérations semblables, pratiquées nécessairement à l'origine sur de grandes quantités de matière, on obtient un sulfate de quinine basique pouvant contenir plus de 30 p. c. de sulfate d'hydroquinine.

On le met en solution dans un excès d'acide sulfurique dilué, et on élimine la quinine en ajoutant du permanganate de potasse, qui l'oxyde; on filtre la liqueur; on la sursature par la potasse et on l'agite avec de l'éther, du chloroforme ou de la benzine, qui enlèvent l'hydroquinine. On agite la solution éthérée, chloroformique ou benzinique avec de l'acide sulfurique dilué; on neutralise la liqueur sulfurique concentrée, et le sulfate basique d'hydroquinine cristallise par refroidissement. On le purifie par des cristallisations répétées dans l'eau bouillante et on précipite la base par la soude.

HYDROXYLAMINE.

Cette base a été découverte par Lossen parmi les produits de l'action de l'hydrogène naissant sur le nitrate d'éthyle. C'est un corps cristallisé qui n'est pas altéré par l'action du gaz hydrogène; il décolore la solution ammoniacale d'oxyde de cuivre ; il précipite le sublimé corrosif en jaune, mais le précipité devient rapidement blanc. Un excès d'hydroxylamine met en liberté le mercure à l'état métallique avec dégagement de gaz.

Les sels d'argent et le bichromate de potasse sont aussi rapidement réduits.

Les sels de plomb, de fer, de nickel, de zinc, d'alumine et de chrome sont précipités, et l'excès d'hydroxylamine ne redissout pas le précipité.

L'hydroxylamine se combine avec les acides et forment des sels cristallisés pour la plupart et très solubles dans l'eau.

L'hydroxylamine se produit : 1° Dans la réduction des azotates, des azotites, de l'acide azoteux, au moyen de l'hydrogène naissant, de l'acide sulfureux, de l'hydrogène sulfuré, etc.; 2° dans la réduction par l'étain et

l'acide chlorhydrique de l'acide dinitro-heptylique, du nitroforme, de l'acide éthylnitrolique, du nitropropane, etc.; 3° dans l'action des acides sur le nitrométhane, le nitrethane, le nitropropane normal, etc.; 4° dans l'électrolyse des azotites et des azotates alcalins, lorsqu'on prend du mercure comme électrode négative.

Préparation. — 50 parties d'éther azotique, 120 parties d'étain et d'acide 500 parties d'acide chlorhydrique de 1.12 de densité sont mélangées; la masse s'échauffe sans qu'il se dégage des quantités notables d'hydrogène. On chasse l'alcool par l'ébullition; on précipite l'étain par l'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré et concentré donne des cristaux de sel ammoniac, puis de chlorhydrate d'hydroxylamine. On opère la séparation des deux sels au moyen de l'alcool absolu bouillant, qui dissout le dernier. Les dernières traces de sel ammoniac sont enlevées par le bichlorure de platine qui ne se combine pas au chlorhydrate d'hydroxylamine. Ce dernier sel, qui cristallise dans l'alcool en longs prismes, est décomposé pour avoir la base.

Maumené a proposé le procédé de préparation suivant : A 200 grammes de nitrate d'ammonium, on ajoute 2,170 grammes d'acide chlorhydrique d'une densité de 1.12, puis 552 grammes d'étain par petites portions et en ayant soin d'empêcher toute élévation de température. On précipite ensuite l'étain par l'acide sulfhydrique et l'on achève comme dans le procédé ci-dessus.

Action physiologique. — L'hydroxylamine est une substance toxique. C. Raimondi et G. Bertoni ont étudié son action sur l'organisme. D'après leurs recherches, elle altérerait la substance colorante des hématies et s'opposerait ainsi à la fonction respiratoire en les empêchant d'absorber l'oxygène.

HYGRINE.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle existe dans les feuilles de coca. Elle a été isolée par Wœlher, puis par Lossen. C'est une base liquide volatile, pouvant être distillée en présence de l'eau. Sa réaction est très alcaline; elle donne des fumées blanches en présence des acides volatils; elle fournit avec le sublimé un précipité laiteux qui finit par se réunir en gouttes huileuses; elle n'est pas vénéneuse. Son odeur rappelle la triméthylamine.

Elle forme des sels avec les acides.

Le *chlorhydrate* est cristallisable, quoique très déliquescent.

Le *chloroplatinate* est un précipité jaune, floconneux, incristallisable, qui se décompose à l'ébullition.

Extraction. — Wœlher l'a isolée en traitant les feuilles de coca par l'alcool amylique.

Lossen a fait connaître le procédé suivant :

On traite la liqueur qui a servi à extraire la cocaïne par un excès de carbonate de soude et l'on agite avec de l'éther. Par l'évaporation, l'éther abandonne un liquide brun qui contient l'hygrine.

L'hygrine paraît se dégager lorsqu'on chauffe des feuilles de coca avec une lessive de soude caustique ou un lait de chaux.

HYOSCINE.

Landenburg, en 1881, a fait connaître cette nouvelle base. A l'état de pureté c'est un corps sirupeux presque solide. Il accompagne l'hyosciamine dans la jusquiame et reste dans les eaux mères au sein desquelles l'hyosciamine s'est déposée lentement. Chauffée à 100° avec de l'eau de baryte, elle se dédouble en acide tropique et en une base bouillant à 241-243°, solidifiable par le refroidissement et isomérique avec la tropine, c'est la pseudotropine.

L'iodure de mercure et de potassium donnent avec le chlorhydrate d'hyoscine de solution diluée légèrement acide, un précipité amorphe jaune clair ; le chlorure de mercure, un précipité amorphe ou huileux ; l'iodure de potassium iodé, un corps huileux noir; le ferrocyanure de potassium, un précipité blanc amorphe. Elle se combine avec les acides. Les principaux sels sont les suivants :

Le *bromhydrate*, qui cristallise en prismes rhombiques ; il est très soluble dans l'eau.

Le *chloraurate*, qui se présente sous l'aspect de prismes jaunes, moins soluble dans l'eau que le même sel d'hyosciamine.

L'*hyodhydrate*, qui est en petits cristaux monocliniques très solubles dans l'eau et polarisant à droite.

Préparation. — On prépare l'hyoscine à l'état de pureté, en prenant les eaux mères de la préparation de l'hyosciamine alors qu'elles ne donnent plus de cristaux de cette base. On transforme en chloraurates les bases qu'elles peuvent renfermer. Ces chloraurates sont cristallisés au moyen de l'eau chaude. Les cristaux étant purifiés, on obtient des prismes jaunes de chloraurate d'hyoscyamine plus soluble que celui d'hyoscine. Du chloraurate d'hyoscine, on dégage la base par les procédés ordinaires.

Action physiologique. — Gley et Rondeau ont étudié l'action physiolo-

gique de l'hyoscine; ils se sont servi dans leurs expériences du chlorhydrate d'hyoscine. Voici le résultat de leurs observations :

Sur le lapin et sur le chien, il suffit d'instiller dans l'œil une goutte d'une solution au 1/100e, pour qu'il se produise au bout de sept à huit minutes une dilatation pupillaire très marquée; l'accommodation est complètement paralysée. Trente minutes après l'instillation, le même effet s'observe pour l'autre œil, mais à un degré moins prononcé.

Sur l'homme, cette action est encore plus énergique. La dilatation pupillaire et la paralysie de l'accommodation ont duré chez lui près de cinq jours après l'instillation dans l'œil d'une seule goutte d'une solution au 1/100e. Mais l'autre œil, contrairement à ce qui se passe chez le lapin, est toujours resté normal.

Introduite dans le torrent de la circulation, l'hyoscine possède un pouvoir somnifère très réel; il suffit d'en administrer un centigramme en injection sous-cutanée à un chien du poids de 12 kilogrammes pour déterminer, au bout de vingt à trente minutes, un état spécial consistant en un sommeil d'une durée variable, assez facilement interrompu; les phases de veille qui coupent les périodes de sommeil sont caractérisées par un peu d'agitation : l'animal se promène sans cesse par moments, pousse des cris plaintifs et présente une faiblesse marquée du train postérieur. Si on augmente beaucoup la dose, l'agitation prédomine. Ainsi, un chien pesant 6 kilogrammes, qui avait reçu 0,10 d'hyoscine, présenta pendant deux heures une grande agitation; au bout de ce temps il s'endormit; le sommeil dura une demi-heure. MM. Gley et Rondeau ont eu l'occasion de donner de l'hyoscine à un chien choréique; peu à peu, sous l'action d'une dose de 0,01, ils ont observé que les mouvements choréiques, devenus d'abord plus violents, se calmaient pour disparaître complètement pendant le sommeil; ils reparaissaient dans les phases de veille.

L'hyoscine exerce sur les nerfs d'arrêt du cœur la même influence que l'atropine : on peut exciter même avec un courant induit très fort le bout périphérique du pneumogastrique sans produire l'arrêt du cœur, sur un chien qui a reçu une assez forte dose d'hyoscine (0,07, 0,08 ou 0,05 seulement, si l'animal a été préablement curarisé). Dans ce cas même, comme on a de cette façon supprimé les réactions modératrices, normalement prédominantes quand on excite le vago-sympathique, on peut obtenir des effets accélérateurs. L'hyoscine diminue et même supprime la sécrétion salivaire et l'excitation de la corde du tympan, avec des courants intenses; elle est sans effet sur la glande sous-maxillaire chez le chien.

Effets thérapeutiques. — Affections oculaires. — Des essais cliniques sur

l'hyoscine ont été faits par les Drs A. Remy et A. Trousseau. Tous deux n'ont eu qu'à se louer de la rapidité et de la sûreté d'action du médicament. En cinq ou sept minutes, dit M. Remy, en huit ou dix minutes, dit M. A. Trousseau, la pupille est dilatée au maximum, l'iris presque effacé. L'action est plus rapide que celle d'une semblable solution (1 p. c., une à trois gouttes) d'atropine, de duboisine, d'hotropine; elle est aussi plus intense. Au bout de vingt-quatre heures la mydriase est la même qu'après l'instillation.

La paralysie de l'accommodation est complète. Les instillations ont été faites par ces praticiens sur un nombre de cinquante-deux sujets de tout âge et atteints d'affections diverses.

L'instillation n'est nullement douloureuse et n'amène pas de symptômes réactionnels.

Delirium tremens, insomnie, manie aiguë. — Pour le Dr Mitchel Bruce, l'hyoscine est un des plus puissants et des plus sûrs sédatifs parmi les plus puissants et les plus sûrs dont on dispose contre ces terribles affections.

La première fois que l'auteur utilisa l'hyoscine date du commencement de 1886, et depuis il l'a employée dans nombre de cas de *delirium tremens*, d'insomnie avec agitation et autres formes d'excitation cérébrale.

Il fut d'abord amené à essayer l'hyoscine dans un cas d'hydrophobie soigné à l'hôpital de Charing-Cross. Les symptômes appartenaient à la forme dite convulsive de la rage; outre les accidents très marqués d'hydrophobie proprement dits, il existait des symptômes violents de délire, lesquels s'étaient peu à peu substitués aux premiers. L'état du malade était désespéré; néanmoins, les effets sédatifs de l'hyoscine furent si prononcés, que l'auteur ne put dès lors perdre ce médicament de vue et bientôt l'utilisa presque dans tous les cas où il lui était donné de rencontrer ce complexus clinique dans sa pratique hospitalière. Voici résumées quelques-unes des nombreuses observations que l'auteur a jointes à son mémoire.

Premier cas, janvier 1886. Hydrophobie chez un sujet mâle de quinze ans, mordu par un chat enragé. Au quatrième jour de la maladie déclarée, comptée à partir de la première sensation de démangeaison perçue dans la cicatrice, et après vingt-quatre heures de traitement par le chloral, la morphine ou la morphine unie à l'atropine, on injecte sous la peau une solution d'un cinquantième de grain d'iodhydrate d'hyoscine.

Au moment de l'administration, le malheureux blessé était en proie à un délire maniaque des plus prononcés. Les symptômes d'hydrophobie avaient rétrocédé pour faire place à des accidents convulsifs dont la violence allait en augmentant et qui étaient caractérisés par des spasmes intenses des mains, des bras, du cou et du larynx. La respiration était courte et rapide, le pouls

faible et la température atteignait 102°,2 Fahrenheit. Une heure auparavant, le malade venait de sortir d'un état de collapsus alarmant avec cyanose, où l'avait plongé une forte dose de chloral donnée en lavement.

Peu après l'injection, on vit le malade se calmer, il dormit ou parut dormir pendant une heure et demie, les spasmes cessèrent, la respiration devint suspirieuse, difficile et irrégulière, le pouls était fréquent, faible et inégal. Il y eut un vomissement. Quatre heures un quart après la première injection, on en fit une seconde d'un centième de grain d'hyoscine. Une heure et demie avant cette seconde injection, les spasmes s'étaient reproduits dans tous les membres, la face et le larynx ; les pupilles étaient dilatées et fixes, les vomissements s'étaient renouvelés, la température atteignait 104°,4. Le malade s'affaiblissait visiblement. Après l'injection, les spasmes cédèrent encore une fois, mais seulement pendant un quart d'heure. Au bout d'une demi-heure, la respiration atteignait 32 par minute et devenait très superficielle, le pouls était d'une rapidité excessive, la température montait à 106°,2 Fahrenheit et la perte de connaissance s'accentuait. Le malade mourut environ une demi-heure après la deuxième injection.

Dans le deuxième cas (mars 1886), il s'agit d'une pneumonie du poumon droit chez une femme de vingt ans. Dès le quatrième jour, la température dépassa 40°. Le délire commença à apparaître vers le soir du cinquième jour et atteignit un degré extrême de violence le soir du sixième jour, avec une température de 40°,2 et un pouls à 132. Quelques minutes après l'injection d'un soixante-quinzième de grain d'iodhydrate d'hyoscine, la malade s'endormit pendant trois heures et fut tranquille pour le reste de la nuit. Il y eut une transpiration abondante et la fièvre baissa légèrement, ainsi que le pouls, mais la respiration atteignait 48. Le délire ne reparut plus ultérieurement ; la fièvre tomba et la malade guérit.

L'observation n° 3 est relative à un asystolique albuminurique et alcoolique atteint de subdélire d'action. Là encore l'hyoscine, non seulement calma le malade, mais lui permit de prendre une bonne nuit de repos. Le même moyen, répété les deux nuits suivantes, amena les mêmes résultats.

Dans l'observation 4, il s'agit d'un alcoolique atteint de pleurésie, puis d'empyème. Dans l'observation 5, c'est d'un saturnin goutteux, avec néphrite et hépatite brightique. Dans le cas n° 6, d'une double pleuropneumonie aiguë chez un sujet vigoureux de vingt-quatre ans. Chez tous, il y avait du délire, et l'hyoscine se montra extrêmement utile, comme dans les autres observations, qui sont en tout au nombre de dix, dont une relative à un cas de chorée, et dans l'analyse desquelles nous ne saurions entrer ici.

Dans un certain nombre de ces cas, les sédatifs dont nous disposons ne

sauraient nous être notoirement utiles. Le chloral et la morphine peuvent être contre-indiqués par l'état des reins ou par des idiosyncrasies particulières. Les bromures sont insuffisants, et le praticien peut, à un moment donné, se trouver désarmé faute d'un véritable sédatif du système nerveux auquel il puisse faire immédiatement appel. Or, l'auteur, appuyé sur les observations qu'il rapporte, pense que dans ces cas de délire aigu bruyant, qui troublent le repos d'une salle d'hôpital toute la nuit et n'admettent aucun sommeil ni pour le malade, ni pour son entourage, il n'est pas de traitement qu'on puisse comparer, pour la promptitude, la certitude et l'efficacité, à l'injection hypodermique d'hyoscine.

L'hyoscine et ses synergiques, ajoute le même praticien, employés contre des symptômes cérébraux, ne doivent être utilisés qu'en vue de combattre des accidents urgents, actuels. Ils n'ont aucune efficacité contre la maladie elle-même, autrement qu'à titre de calmants, et par suite d'auxiliaires précieux de la médication du cas considéré. Calmer le délire, amener le sommeil ou le repos, voilà tout ce que l'on peut leur demander.

L'hyoscine a été employée avec succès contre l'asthme, la coqueluche, les névralgies, les paralysies agitantes et même l'épilepsie.

Doses, formules. — L'extrême activité de l'alcaloïde et les doses minimes auxquelles il est susceptible d'influencer puissamment l'organisme, commandent une extrême prudence. On débutera par un quart de milligramme lorsqu'on emploiera la voie hypodermique. Si on se sert de la voie stomacale, la dose pourra être beaucoup plus élevée et atteindre 6 à 8 milligrammes, soit au moment du coucher, soit plusieurs fois par jour dans les cas de délire intense.

Granules.

Chlorhydrate d'hyoscine	1 centigramme.
Gomme et sucre	Q. s.

Faire des granules d'un milligramme chaque.

Potion.

Hydrobromate d'hyoscine . .	1 à 2 centigrammes.
Eau distillée	80 grammes.
Sirop d'écorces d'oranges . .	30 —

15 grammes une fois ou deux par jour.

Solution.

Hydrobromate d'hyoscine . . .	5 milligrammes.
Eeau distillée	8 grammes.

Toxicologie. — A dose élevée, le pouls peut s'affaiblir et se ralentir, la face devenir livide et les pupilles se dilater. Il survient de la dyspnée et des vertiges. Il y a convulsions, perte de la parole, délire avec illusions et hallucinations. Nous n'avons pas d'observation de cas de mort résultant d'une dose excessive d'hyoscine.

Toutefois, le Dr Mann a eu à traiter une femme qui avait absorbé $0^{gr}002$ de chlorhydrate d'hyoscine. Cette femme présentait les symptômes ci-dessus énoncés. Le Dr Mann lui donna du chloral de quart d'heure en quart d'heure, par doses de 60 centigrammes, jusqu'à disparition des convulsions, lesquelles cessèrent une heure après le commencement du traitement. Il continua le chloral jusqu'à atteindre la dose totale de $5^{gr}50$, en espaçant les prises d'heure en heure. Les symptômes ayant alors rétrocédé, on cessa le traitement et la malade guérit.

HYOSCIAMINE $C^{34}H^{25}AzO^{6}$.

L'hyosciamine a été découverte par Brandes en 1820. Elle a fait l'objet de nombreuses recherches de la part de Runge, Geiger, Hesse, Höhn, Reichardt, Landenburg, etc.

Elle existe dans la jusquiame, *Hyosciamus niger*, dans la belladone, *Atropa belladona*, dans le *Dubosia myoporoides*, dans le *Datura stramonium*, où elle domine.

D'après Landenburg, cet alcaloïde est identique à la daturine et à la duboisine, et isomérique avec l'atropine.

Propriétés chimiques et physiques. — D'après Geiger et Hesse, l'hyosciamine se présente sous la forme d'aiguilles soyeuses groupées en étoiles très solubles dans l'alcool et l'éther. Il est très difficile de l'obtenir sous cet état. Grand nombre de chimistes ont vainement cherché le moyen de l'obtenir ainsi cristallisée. D'habitude, elle se présente sous l'apparence d'une poudre cristalline légère. Dans le commerce, elle forme une masse incolore et visqueuse, elle se sépare de sa solution hydroalcoolique en petites aiguilles mal formées. Elle n'a pas d'odeur lorsqu'elle est bien sèche. Sa saveur est âcre et désagréable. Elle est plus soluble dans l'eau et l'alcool dilué que l'atropine. Elle n'est pas volatile à la température ordinaire, mais à mesure que la température s'élève, elle fond d'abord à une douce chaleur, puis elle se volatilise en se décomposant en partie. Son point de fusion a été fixé à 108.5.

Les réactions de l'hyosciamine sont à rapprocher de celles de l'atropine. C'est ainsi que sous l'influence de la baryte hydratée ou de l'acide chlorhy-

drique, l'hyosciamine se dédouble en tropine et en acide hyoscique, cet acide étant identique avec l'acide tropique.

L'hyosciamine et l'atropine diffèrent par leur point de fusion. Nous avons vu que l'hyosciamine fond à 108.5; l'atropine ne fond qu'à 113.5.

Le chloraurate d'atropine fond à 135°, tandis que le chloraurate d'hyosciamine n'entre en fusion qu'entre 159 et 160°.

Cette base est précipitée par l'iode en brun; l'infusion de noix de galle y fait naître un précipité blanc, le chlorure d'or un précipité blanc jaunâtre; le chlorure de platine ne la précipite pas.

Lorsqu'on chauffe, en proportions équivalentes, l'acide tropique dérivé de l'hyosciamine et l'atropine dérivée de la même base, en présence d'acide chlorhydrique étendu, on régénère non de l'hyosciamine, mais de l'atropine. De même quand on chauffe de la tropine dérivée de l'atropine et de l'acide hyoscique, on régénère de l'atropine.

L'atropine et l'hyosciamine fournissent donc des produits de dédoublements identiques, et les deux alcaloïdes étant certainement isomères, il en résulte que l'isomérie doit être attribuée, dans ce cas particulier, à la position réciproque des groupements, et non à des groupements de nature différente.

Un seul sel d'hyosciamine a été bien étudié, c'est le chloraurate.

Les alcalis minéraux altèrent l'hyosciamine.

L'acide azotique concentré la dissout sans coloration; l'acide sulfurique la brunit.

La réaction de l'hyosciamine est très alcaline; elle neutralise complètement les acides et forme avec eux des sels très solubles, difficiles à cristalliser. Ces sels donnent un précipité rouge amorphe avec l'iodure double de bismuth et de potassium, un précipité jaune devenant bleu après quelque temps avec le phosphomolybdate de soude, un précipité jaune floconneux et prenant bientôt la forme cristalline avec le chlorure d'or, un précipité jaune avec l'acide picrique, un précipité blanc par la potasse, le carbonate de potasse, l'ammoniaque.

Les principaux sels sont :

L'acétate, le chloraurate, le chlorhydrate, le nitrate, le phosphate et le sulfate. Ce dernier fournit de longs cristaux brillants et incolores.

Le chloraurate est celui qui a été le mieux étudié. Au moment de sa formation, il se présente sous l'aspect d'un précipité huileux qui se solidifie assez rapidement et qui, dissous dans l'eau bouillante, s'en sépare en lamelles cristallines d'un beau jaune d'or brillant.

Extraction. — Toutes les parties de la jusquiame renferment de l'hyosciamine, mais ce sont les feuilles sèches qui en fournissent la plus grande pro-

portion; viennent ensuite les fruits, les racines et aussi les tiges; il existe plusieurs procédés d'extraction. Les plus usités sont les suivants :

Procédé Geiger et Hesse. — Dans ce procédé, on traite les graines de jusquiame écrasées par de l'alcool chaud aiguisé de 1/50 d'acide sulfurique; la masse est exprimée fortement; puis le liquide filtré est additionné d'un excès de chaux caustique, et le tout agité jusqu'à ce que la solution prenne une réaction alcaline. La liqueur alcoolique, filtrée de nouveau, est saturée par de l'acide sulfurique étendu, ajouté goutte à goutte; après une nouvelle filtration, l'alcool est distillé aux trois quarts environ. Le résidu est mélangé avec de l'eau qui sépare une matière résineuse, puis chauffé doucement pour séparer les dernières traces d'alcool. Une solution concentrée de carbonate de potasse est alors ajoutée avec précaution, et le liquide est filtré aussitôt qu'il se forme un trouble. La liqueur est ensuite saturée par un grand excès de carbonate de potasse et agitée fréquemment avec de l'éther. La solution éthérée est décantée, l'éther chassé par la chaleur et le résidu éthéré repris par de l'eau tant qu'il se produit un trouble. On filtre, on ajoute à la liqueur deux fois son volume d'un mélange d'alcool et d'éther, puis du charbon, et l'on agite jusqu'à décoloration. Après l'avoir filtré, on évapore le liquide à une douce chaleur puis on le dessèche dans le vide.

Procédé Clin. — Les graines de jusquiame sont écrasées et traitées dans un appareil à épuisement par leur poids de sulfure de carbone rectifié, qui enlève une matière grasse; cette matière est sans action sur la pupille. Le résidu est séché, et repris par de l'eau additionnée d'un centième d'acide acétique dans un appareil à déplacement, jusqu'à ce que le liquide passe incolore; celui-ci est évaporé en consistance d'extrait.

Pour enlever une partie des sels terreux, on traite l'extrait par cinq à six fois son poids d'alcool à 90° centésimaux; on filtre et l'on ramène la solution alcoolique au tiers, par la distillation au bain-marie. Ce résidu est alors additionné de 2 à 3 grammes de potasse caustique et de 30 grammes de chloroforme environ par kilogramme de semences; on agite, et, après un certain temps de repos, il se dépose à la partie inférieure du flacon une solution d'hyosciamine dans le chloroforme. Après décantation, on fait évaporer le chloroforme, on reprend l'alcaloïde par l'alcool, et l'on obtient un liquide visqueux, noirâtre, gluant, d'une odeur vireuse, contenant quelques cristaux fragmentés.

Procédé Thorey. — Un kilogramme de semences de jusquiame pulvérisées est traité à 30 ou 40 degrés par de l'essence de pétrole qui enlève l'huile. Le résidu desséché est maintenu en contact à la même température avec de l'alcool à 85 p. c. additionné d'une très petite quantité d'acide chlorhydrique,

puis mis à la presse et épuisé par un second traitement avec le même véhicule. Les liqueurs alcooliques réunies et privées de la plus grande partie de l'alcool qu'elles renferment par la distillation au bain-marie, on obtient un résidu acide mélangé de résines que l'on évapore à siccité. La masse est alors traitée par le chloroforme jusqu'à ce qu'elle n'abandonne plus rien, puis rendue alcaline par la potasse et traitée de nouveau par le chloroforme, qui se charge de l'alcaloïde mis en liberté. On évapore la seconde liqueur chloroformique, on lave à l'eau le produit jusqu'à ce que celle-ci cesse de se colorer et on le dissout dans de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. La liqueur évaporée donne enfin des aiguilles cristallines groupées en croix de chlorhydrate d'hyosciamine.

Procédé Hœhn et Reichardt. — On traite les graines de jusquiame d'abord par l'éther afin de séparer la matière grasse, puis par de l'alcool additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique. On distille la solution alcoolique, on neutralise le résidu aqueux par de la soude et on précipite par une solution de tannin. Le précipité est desséché sur une plaque de porcelaine dégourdie, mêlé encore humide avec un excès de chaux et enfin épuisé par de l'alcool fort.

Après avoir traité la solution alcoolique par l'acide sulfurique, puis par la soude, on y ajoute de l'éther qui dissout l'hyosciamine mise en liberté. Par la distillation de la liqueur éthérée, on obtient un liquide oléagineux incolore qui se concrète à la longue.

Procédé Thibaut. — Les semences de jusquiame, d'abord broyées au moulin, sont épuisées de la grande quantité de matière grasse qu'elles renferment par le sulfure de carbone. Les semences, privées de leur corps gras, sont mises à sécher au soleil ou à une température de 30 à 35° pour chasser l'excès de sulfure de carbone; elles sont ensuite pulvérisées de nouveau et mélangées avec 2 à 3 p. c. d'acide tartrique en poudre. On laisse le contact se prolonger pendant deux jours. Au bout de ce temps, on traite à deux reprises différentes par digestion le mélange par de l'eau distillée. Le liquide est filtré et le marc soumis à la presse. Les liqueurs étant réunies, on les précipite par un excès d'iodure de potassium, iodure préparé avec : iode, 7^{gr}50; iodure de potassium, 15 grammes, eau distillée, 250 grammes.

Le précipité recueilli sur un filtre, puis lavé à l'eau distillée, est décomposé par l'acide sulfureux. Sous l'influence de cet agent, la combinaison iodée se trouve transformée en sulfate d'alcaloïde et en acide iodhydrique et devient presque incolore. Le mélange est alors traité par la magnésie calcinée, base très faible qui ne peut, malgré son excès, altérer l'alcaloïde. La masse séchée à 30 ou 35° est reprise par de l'alcool à 95°. L'alcool est distillé dans le vide.

Le résidu qu'on obtient se présente sous la forme d'une masse légèrement colorée. On la traite par le chloroforme pur et anhydre pour séparer une certaine quantité d'iodure de magnésium que l'alcool a entraîné. Le résidu chloroformique ne présente alors que quelques petits cristaux enchevêtrés dans une matière visqueuse. On la traite par l'acide sulfurique étendu; on agite avec le chloroforme pour enlever ce qui reste d'impuretés, puis on ajoute à la liqueur filtrée un léger excès d'une solution de potasse, on agite avec du chloroforme et on décante rapidement. On répète deux fois ce traitement dans les mêmes conditions que précédemment; on fait évaporer le chloroforme dans une capsule ou un verre de montre et l'on trouve pour résidu l'alcaloïde.

Purification de l'hyosciamine. — La meilleure méthode pour obtenir l'hyosciamine à l'état de pureté, consiste à faire cristalliser plusieurs fois son chloraurate. Quand ce chloraurate est pur, il est en belles lamelles d'un jaune d'or éclatant, fusibles à 159-160°.

On fait passer dans la solution aqueuse de ce sel un courant d'hydrogène sulfuré; l'or précipite, le liquide est filtré, fortement concentré, et précipité par un excès de carbonate de potasse ajouté en solution concentrée. L'alcaloïde mis en liberté est séparé au moyen du chloroforme. La solution chloroformique est desséchée sur du carbonate de potasse, séparée de ce sel et distillée en partie. On abandonne à l'évaporation spontanée ce qui reste de chloroforme, et on obtient l'hyosciamine cristallisée en aiguilles soyeuses.

On dissout cet alcaloïde dans un peu d'alcool et on verse la solution dans l'eau. L'hyosciamine se sépare en cristaux. (Ladenburg.)

Action physiologique. — L'action physiologique de l'hyosciamine a été étudiée par Schroff, Orfila, Clin, Lematre, Laurent, Oulmont. Suivant les doses, elle agit avec plus ou moins d'énergie et de promptitude.

Lorsqu'on injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané d'un homme adulte une dose faible d'hyoscyamine (de 1 à 3 milligrammes), en moins de quelques minutes les pupilles se dilatent, et l'iris est effacé après 20 ou 25 minutes. En même temps, le malade accuse une sécheresse de la gorge et des gencives, qui se traduit par des mouvements involontaires de déglutition et un mâchonnement continuel. La soif est vive et s'accompagne de dysphagie.

Il y a une légère accélération du pouls et de la respiration, ainsi qu'une augmentation faible de la température; mais cette augmentation n'est pas constante.

Le malade accuse de la lourdeur de tête, une légère excitation avec tendance au mouvement; mais les jambes vacillent, fléchissent et ne peuvent

conduire l'homme, qui paraît enivré. Au bout d'une heure ou deux surviennent des envies de dormir, de la lassitude; quelquefois un léger délire et un sommeil profond succèdent à cette période d'excitation. Le lendemain, il ne reste qu'une sensation de sécheresse à la gorge, et quelquefois la pupille est encore dilatée. Chez les personnes impressionnables, on constate quelquefois des troubles de la vision, de la diplopie, par exemple. Quelques-uns de nos malades, après avoir pris de ces faibles doses, ont éprouvé des rêves érotiques insolites, suivis parfois de pollutions.

Une dose plus élevée produit un état tout à fait comparable à l'ivresse; les troubles de la vision sont plus accentués, l'iris complètement effacé. A la lumière, le malade ne peut plus fixer les objets; ceux-ci paraissent doubles, frangés sur les bords, entourés d'images colorées; ces phénomènes disparaissent dans la demi-obscurité. Le malade a des hallucinations de la vue. La dysphagie survient toujours par l'emploi de doses élevées; elle s'accompagne d'une sécheresse de la gorge, qui va jusqu'à la sensation de brûlure. En même temps, il existe de la raucité de la voix, et quelquefois une aphonie complète. La respiration s'accélère, devient saccadée, suspirieuse. Les battements du cœur sont précipités; la face devient pâle, les extrémités se refroidissent et se couvrent d'une sueur visqueuse.

Il y a quelquefois des troubles cérébraux dès le début. Le malade, en proie à des hallucinations, appelle les personnes qu'il voit en rêve, se débat dans son lit; il essaye de se lever, de marcher, et tombe après avoir fait quelques pas en chancelant.

En même temps surviennent de fréquentes envies d'uriner, suivies d'efforts de miction; les muscles abdominaux en contraction expulsent quelques gouttes d'urine de la vessie, qui semble paralysée. Quelquefois, on trouve du priapisme. Un certain nombre d'empoisonnements se sont terminés par une diarrhée abondante; dans d'autres cas, on a trouvé des sueurs, une augmentation de la sécrétion urinaire. Cette période d'excitation peut durer quatre à cinq heures; elle est suivie d'un coma dont la durée est plus ou moins longue, et le malade se réveille n'accusant qu'une soif vive avec céphalalgie. L'hyosciamine, administrée à doses élevées, détermine d'une manière exceptionnelle l'érythème, l'urticaire, des éruptions furonculeuses, la rougeur scarlatiforme de la peau. En examinant le tableau de l'action de l'hyosciamine, nous voyons que ses effets présentent la plus grande analogie avec ceux de l'atropine et de la daturine; il y a cependant entre ces effets des différences assez marquées. L'hyosciamine ne produit pas comme l'atropine un délire furieux, mais plutôt de la tendance au sommeil; elle ne détermine pas à un aussi haut degré la paralysie des sphincters et de la vessie qu'on observe après l'adminis-

tration de l'atropine à haute dose; elle agit moins vite et moins énergiquement sur la pupille que l'atropine ou la daturine, mais aussi elle agit plus longtemps.

Le D[r] Laurent, qui a fait une remarquable étude physiologique de l'hyosciamine, a trouvé, en expérimentant sur les animaux, le même ensemble de symptômes que chez l'homme, il a même pu les rendre plus manifestes. Un des premiers phénomènes que l'on retrouve, dit-il, c'est la dilatation de la pupille qui s'accompagne de sécheresse de la gorge; l'animal a un mâchonnement continuel; il essaye de boire, mais ne peut avaler. Si l'injection a été faite après un repas, on a souvent des vomissements de matières alimentaires.

L'animal pousse des cris rauques; la respiration s'accélère au point qu'on ne peut plus compter les mouvements du thorax. La sensibilité périphérique s'émousse, on peut pincer les narines du chien sans provoquer de mouvements. La cornée conserve sa sensibilité. Si l'on fait lever l'animal, il ne peut se tenir debout qu'en s'appuyant contre un objet; après quelques instants, il s'affaisse sur le train de derrière, qu'il semble oublier. En poussant l'animal, on lui fait faire quelques pas, il court, puis les mouvements deviennent incoordonnés, et il retombe.

L'animal fuit la lumière, il se tient à l'ombre, y reste couché pendant quelques heures, au bout desquelles il se remet complètement. L'appétit revient, la dysphagie disparaît; toutefois, on observe pendant quatre ou cinq jours la dilatation des pupilles.

Voici les conclusions de son travail :

1° L'hyosciamine exerce spécialement son action sur le système du grand sympathique;

2° De faibles doses diminuent la circulation capillaire; des doses fortes déterminent une paralysie vasculaire;

3° La tension artérielle augmente par l'administration de faibles doses; au contraire, elle diminue avec des doses toxiques. Ces résultats ne sont pas modifiés par la section des nerfs pneumogastriques;

4° Le nombre de pulsations augmente et leur amplitude diminue;

5° L'hyosciamine régularise les mouvements du cœur. Porté directement sur cet organe, cet alcaloïde diminue la fréquence des battements et produit un arrêt complet du cœur;

6° Il accélère toujours la respiration;

7° L'hyosciamine n'a pas d'action directe sur le système nerveux de la vie de relation. La sensibilité et la motricité ne sont pas modifiées. A dose toxique, la sensibilité périphérique est émoussée;

8° Cet alcaloïde n'a aucune action sur l'excitabilité des muscles à fibres striées. Elle ne modifie pas leur structure ;

9° A faible dose, elle accélère les mouvements de l'intestin ; à forte dose, elle les paralyse ;

10° Les phénomènes généraux que l'on observe sont dus aux modifications survenues dans la circulation. Ils disparaissent rapidement. Cet alcaloïde s'élimine vite, surtout par les urines, où on peut le retrouver ;

11° La dilatation de la pupille est due à l'excitation du grand sympathique ; le nerf de la troisième paire est étranger à la mydriase ;

12° De faibles doses déterminent, en général, une augmentation légère de la température ; de fortes doses diminuent la température centrale.

La paralysie du système nerveux sensitif et moteur, sous l'influence de hautes doses d'hyosciamine, a été constatée par Clin dans des expériences faites sur les grenouilles. Chez ces animaux ayant reçu de l'hyosciamine sous la peau, les piqûres, les pincements n'étaient pas perçus ; le nerf sciatique, mis à nu, ne répondait plus à l'excitation électrique. C'était bien le nerf qui était atteint, car les muscles pouvaient encore se contracter sous l'influence des courants appliqués directement sur eux.

Effets thérapeutiques. Usages. — La jusquiame, grâce à son principe actif, l'hyosciamine, est employée depuis les temps les plus reculés. Pline, Dioscoride, Celse, Craton, Fortis, Halideus, Plater, et à une époque moins éloignée, Storck, Haller, Hufeland, Michea, Wauters, Breiting, Burdin, Meglin, Trousseau, Pidoux, Triboulet, Oulmont, Laurent, pour ne citer que les principaux savants, l'ont conseillée et administrée dans une foule de cas. Son action puissante sur l'organisme l'a désignée de tout temps à l'attention des praticiens désireux de soulager leurs clients et d'obtenir de promptes guérisons

Nous allons passer en revue les principaux cas où elle est employée avec le plus grand succès.

Accouchement. Issue des règles. Spasmes de l'urèthre. — L'hyosciamine peut servir de succédané à l'atropine, comme relâchant musculaire ou hopocinétique pour vaincre les résistances offertes à l'accouchement ou à l'issue des règles par la rigidité du col de l'utérus ou bien à l'introduction des sondes par le spasme de la région membraneuse de l'urèthre. Pour obtenir ces effets, il est nécessaire de donner ce produit à une dose assez élevée, de façon à produire les effets de l'intoxication ; on ne doit pas oublier que si, à faible dose, elle provoque des contractions sur les fibres musculaires lisses, en plus grande quantité elle amène une paralysie complète.

Affections oculaires. — Les propriétés mydriatiques de l'hyosciamine et l'avantage que possède son instillation dans l'œil d'être moins douloureuse

que celle de l'atropine, la font préférer pour le traitement d'un grand nombre d'affections oculaires. Elle est très utile dans l'iritis, l'ophtalmie scrofuleuse photophobique, surtout quand il y a occlusion spasmodique des paupières, dans les phlegmasies de l'iris survenues après l'opération de la cataracte. Gulz, Honold, Reisinger, Hufeland, Schmidt, de Septfontaines en recommandent l'emploi dans le traitement des déviations de l'iris, de la synéchie commençante, de la cataracte et dans des cas de kératonyxis.

Asthme. Toux nerveuses. — Depuis Storck, la jusquiame a été souvent employée pour combattre les accès d'asthme. Hufeland la considère comme un remède très efficace contre les toux nerveuses. Lorsqu'on administre à des emphysémateux l'hyosciamine à la dose de 3 à 6 milligrammes par jour, la sécrétion bronchique diminue considérablement. Cette substance, d'après Hirtz, est très efficace dans la toux de phtisiques et dans la toux nerveuse, plus efficace que l'aconit dans les accès d'asthme.

Ataxie locomotrice. — Le Dr Oulmont a employé l'hyosciamine dans le traitement de l'ataxie. Il a remarqué dans deux cas que sous l'influence de ce médicament, il y avait une grande amélioration dans la marche avec diminution des douleurs. De plus, les crises douloureuses étaient devenues moins longues et plus éloignées. Le Dr Laurent a eu occasion de constater l'efficacité de l'hyosciamine dans la même maladie. Il fait remarquer avec raison que le succès de ce traitement devient plus rare et plus incertain lorsque la maladie est ancienne, car alors la congestion n'est plus qu'un élément secondaire dans le cours d'une altération organique dans les centres nerveux. Il croit important de prolonger l'usage du médicament en suspendant de temps en temps pendant deux ou trois jours son emploi ; il conseille en même temps de n'administrer que des doses faibles, de façon à ne produire aucun phénomène d'intoxication.

Chorée. — La chorée, dit le Dr Oulmont, est l'une des névroses qui paraissent le plus heureusement influencées par l'hyosciamine. Dans les nombreux essais qu'il a faits, il a toujours observé que l'amélioration apparaissait vers le huitième ou le neuvième jour du traitement et allait en augmentant. Dans la chorée chronique, elle apparaît plus tard. Au début de l'amélioration, il est nécessaire d'augmenter les doses. L'amélioration une fois produite, augmente graduellement sans secousse ni arrêt quand on persiste dans la médication.

Le Dr Oulmont prescrit deux pilules par jour de 1 milligramme chaque. Il augmente la dose de 1 milligramme par jour jusqu'à ce qu'il se manifeste de l'amélioration ou quelques signes de saturation. Il reste alors à cette dose, qui est continuée jusqu'à la fin du traitement.

Constipation. — L'action de l'hyosciamine sur les fibres lisses de l'intestin a donné l'idée de la faire employer contre cette affection. Plusieurs praticiens, parmi lesquels nous citerons Storck et Greding, l'ont ordonnée dans ce cas. Les résultats obtenus sont de nature à conseiller cette médication, qui est appelée à rendre de très réels services contre cette affection si désagréable et si commune parmi les personnes sédentaires.

Delirium tremens. — Le Dr Cazin a essayé l'hyosciamine sur un malade âgé de quarante-huit ans, d'un tempérament lymphatico-sanguin, d'une forte constitution et atteint par suite de l'abus des spiritueux, du *delirium tremens* avec hallucination et parfois délire furieux. L'extrait d'opium avait dû être abandonné parce qu'il déterminait des vomissements et un état prononcé d'anxiété et d'exaspération. L'hyosciamine bien supportée par l'estomac produisit un calme suivi bientôt d'un effet sédatif qui amena le sommeil, une diaphorèse générale, la disparition du tremblement des membres et du délire, en un mot le rétablissement complet dans l'espace de trois jours. Abramson, avant le Dr Cazin, avait employé avec succès l'hyosciamine contre cette terrible maladie. Le Dr Tifton, de Sehm, a obtenu les meilleurs résultats de l'emploi de cet agent thérapeutique. Je traite, dit-il, tous les cas avec lui, jamais je n'ai éprouvé d'échec.

Douleur. — Quel que soit son mode d'administration, soit localement, soit par ingestion, l'hyosciamine exerce une influence salutaire sur le symptôme douleur. Pour Hufeland, la jusquiame est le plus doux des narcotiques; il la préfère à l'opium; elle ne constipe pas comme lui, n'échauffe pas non plus et exerce une action calmante toute spéciale. Envisagée sous ce rapport, il est certain que l'hyosciamine peut donner les meilleurs résultats dans un très grand nombre de cas où le symptôme douleur domine. L'expérience est toute en faveur de cette médication. Aussi doit-on conseiller l'hyosciamine toutes les fois qu'il s'agit de calmer les souffrances, comme dans les névroses, la coqueluche, l'asthme, les toux nerveuses, la strangurie goutteuse, la migraine, les insomnies, les contusions, les entorses, les inflammations traumatiques, les hémorroïdes enflammées ou douloureuses, les fissures et en général dans toutes les phlogoses externes, l'orchite blennorragique aiguë, la mammite, le panaris, le paraphimosis, les phlegmoses à leur début, etc.

Épilepsie. — Storck, le premier, a fait usage de la jusquiame contre l'épilepsie. Greding et Gilibert, après lui, ont conseillé cette médication. L'analogie qui existe entre les propriétés des solanées et les succès obtenus par l'usage de l'atropine doivent engager à faire de nouvelles expériences à ce sujet en employant l'alcaloïde de la jusquiame, soit en pilules, soit en injec-

tions sous-cutanées, en procédant par faibles doses et suspendant par intervalle l'usage du médicament.

Tout en n'espérant pas une guérison complète dans la plupart des cas, on peut s'attendre à un soulagement d'une durée plus ou moins grande, en raison de l'action de cet alcaloïde sur la circulation des centres nerveux.

Folie. — La jusquiame a été employée dans le traitement de différentes maladies mentales. Storck, Greding, Brindt ont fait beaucoup d'expériences thérapeutiques. G.-H. Savage recommande d'une manière toute particulière l'hyosciamine et la considère comme extrêmement utile en pathologie mentale. Divers auteurs ont donné à la jusquiame le titre d'antimaniaque. Le Dr Michea, qui l'a administrée à dix aliénés, dont neuf atteints de folie circonscrite avec ou sans hallucinations et un seul de délire général, a obtenu la guérison de six malades.

Pour le Dr Browne, l'effet de l'hyosciamine n'est pas curatif; il consiste dans l'apaisement des accès pendant quelque temps seulement.

Hémorragies, hémoptysie. — Les hémorragies ont été souvent traitées par la jusquiame. Plater l'avait vantée dans les flux hémorroïdaux immodérés. Storck l'a employée chez un tuberculeux qui eut une hémoptysie légère, des crachats striés de sang; dans un autre cas, chez une dame de quarante-sept ans atteinte d'hémoptysie à la suite d'un accès de colère.

Hartz vante les propriétés de la jusquiame comme hémostatique. Caisergues l'a employée dans des hémoptysies. S. Hahnemann considère cette solanée comme très utile contre les hémorragies, surtout les épistaxis et les métrorragies. Dans le cas de métrorragie, il se peut très bien qu'à l'action sur le système artériel, se joigne une contraction des fibres musculaires.

Il est inutile d'insister sur l'emploi de la jusquiame dans les hémorragies; la matière médicale nous fournit tant d'hémostatiques, en lesquels on peut avoir toute confiance, qu'il serait imprudent de compter sur celui-ci.

Névralgies. — C'est surtout contre les névralgies que la jusquiame a triomphé. Les journaux renferment une grande quantité d'observations de névralgies guéries par ce végétal. Breiting a guéri un tic douloureux qui avait résisté à tous les moyens possibles. Stoll, Chaillé, Burdin, Meglin, Grimaud, Barbier, Wendt ont publié de nombreuses guérisons de névralgies. Les Drs Laurent et Oulmont ont administré l'hyosciamine à un grand nombre de malades atteints de névralgies occipitales, faciales, cervico-faciales, intercostales et sciatiques. Ils ont presque continuellement obtenu d'excellents résultats. Le Dr Laurent conseille de préférence l'introduction du médicament par les injections sous-cutanées. L'action du médicament doit être continuée; si le premier jour on produit une amélioration, celle-ci n'est

que passagère et ne devient définitive qu'après plusieurs injections. Il faut élever les doses jusqu'à produire une légère intoxication qui se manifestera par un délire de peu de durée ; après deux ou trois jours, suspendre pendant quarante-huit heures l'administration du médicament pour recommencer de la même façon jusqu'à cessation des douleurs.

Paralysie, tremblements. — Les propriétés sédatives de l'hyosciamine ont été utilisées dans le tremblement et dans la paralysie agitante. Deux malades atteints de tremblement mercuriel, soumis à ce traitement, ont été améliorés d'une façon notable, alors que d'autres médicaments, tels que le bromure de potassium, l'opium, les bains sulfureux, avaient complètement échoué. Le tremblement sénile est modifié par l'usage de l'hyosciamine.

M. Charcot a employé l'hyosciamine dans le traitement de la paralysie agitante. Cet alcaloïde a été employé dans trois cas, et a donné lieu à une amélioration notable dans deux de ces cas.

« Contre le groupe d'affections nerveuses et convulsives à siège et lésions mal déterminés et connues sous le nom de tremblements, j'ai pu, dit le Dr Oulmont, obtenir des améliorations et même des guérisons, dans des circonstances où tout autre médicament était resté impuissant. Sans me préoccuper de la cause de ces tremblements, qu'elle soit de nature excitante ou paralysante, ou bien, comme paraît le penser Marey, qu'il faille les considérer simplement comme des troubles de la contraction musculaire, quelle que soit cette cause, j'ai pensé qu'il était indiqué de chercher à diminuer la congestion des centres nerveux et particulièrement de la moelle épinière, et il m'a paru que l'hyosciamine était, par ses propriétés physiologiques, le médicament approprié à ces indications. » Les résultats ont pleinement justifié les prévisions du savant docteur.

Sueurs nocturnes. — La sécheresse de la peau et des muqueuses, produite par la jusquiame, a fait employer ce médicament dans les sueurs nocturnes des phtisiques. On doit l'employer à faible dose, car à haute dose elle provoquerait plutôt des sueurs profuses.

Outre les cas ci-dessus, l'hyosciamine a été et peut être employée avec succès dans le traitement de diverses autres affections. Quoi qu'il en soit, le praticien ne doit jamais oublier que l'efficacité de cette active substance se rapporte surtout au symptôme douleur, puis aux névroses convulsives et aux affections congestives de la moelle.

Doses, formules. — L'hyosciamine doit être d'abord administrée à faibles doses (2 milligrammes par jour), soit en pilules, soit sous forme d'injections hypodermiques. On pourra augmenter graduellement jusque 10 et même 12 milligrammes par jour. Le médicament devra être continué, même s'il survient

quelques légers symptômes d'intoxication, comme de la sécheresse à la gorge, de la dilatation pupillaire; mais si les symptômes devenaient graves, il faudrait le suspendre.

Collyre.

Hyosciamine	5 centigrammes.
Eau distillée	20 grammes.

Faire dissoudre à l'aide d'une goutte d'acide chlorhydrique.

Collyre.

Hyosciamine	1 gramme.
Eau distillée	100 grammes.

Pilules.

Hyosciamine	5 centigrammes.
Poudre de guimauve.	1 gramme.
Sirop de gomme	Q. s.

Faire s. a. 25 pilules; Dose, de 1 à 4 progressivement par jour.

Sirop.

Hyosciamine	5 centigrammes.

Faire dissoudre dans 10 grammes d'eau, ajouter une goutte d'acide chlorhydrique, et mêler avec sirop de sucre 1,000 grammes.

100 grammes de ce sirop contiennent un demi-centigramme d'hyosciamine.

Dose de 10 à 30 grammes.

Solution.

Hyosciamine.	30 centigrammes.
Eau distillée.	30 grammes.
Alcool	4 grammes.

Faire dissoudre, injecter à l'aide de la seringue de Pravaz. Dose, 5 gouttes contiennent 1 milligramme de substance active.

Solution.

Hyosciamine	6 centigrammes.
Alcool	4 grammes.
Eau	4 grammes.

Dose de 30 à 60 centigrammes de cette solution pour une injection hypodermique.

Effets toxiques. — En traitant de l'action physiologique de l'hyosciamine, nous avons fait connaître les divers symptômes qui se produisent à la suite de l'absorption de doses élevées de cette substance éminemment toxique. Si les doses sont suffisantes, la mort arrive comme dans l'empoisonnement par la belladone et le datura. Il y a toutefois quelques différences dans la marche des phénomènes consécutifs à l'empoisonnement.

Ainsi, l'hyosciamine ne détermine pas d'une manière exceptionnelle l'érythème, la rougeur scarlatiforme à la peau, mais plutôt de la tendance au sommeil; elle ne détermine pas à un aussi haut degré la paralysie qu'on observe du côté des sphincters et de la vessie après l'administration de l'atropine à haute dose; elle agit moins vite et moins énergiquement sur la pupille que l'atropine. Tandis que la belladone produit fréquemment la micropsie, la jusquiame produit la mégalopsie. Les objets peuvent être vus en double, en triple. Enfin, la guérison est beaucoup plus fréquente dans l'empoisonnement par l'hyosciamine que dans l'empoisonnement par l'atropine.

Lésions. — Il n'y a pas d'autopsie pratiquée chez l'homme à la suite de l'empoisonnement par l'hyosciamine. Les données qu'on possède au point de vue des lésions consécutives à cet empoisonnement sont le résultat des expériences faites sur les animaux. On a constaté une injection très forte des méninges et du cerveau, souvent des diffusions sanguines à la base de l'encéphale et de véritables hémorragies dans l'épaisseur de la pie mère. Lemattre a vu des petits points d'hyperéine partielle se réunissant pour former des groupes plus nombreux à la surface que dans l'intérieur du poumon, régulièrement disséminés et occupant la base aussi bien que le sommet. Quelques-unes de ces plaques présentaient des hémorragies.

Traitement. — Il est le même que celui de l'intoxication par l'atropine. On doit surtout, après avoir administré les substances capables de neutraliser le poison en empêchant son absorption, insister sur l'usage des diurétiques.

Recherche du poison, réactions. — La méthode indiquée pour la recherche de l'atropine convient parfaitement pour l'hyosciamine. Pour caractériser la nature de cette substance, voir plus haut les réactifs que nous avons signalés.

Observations d'empoisonnement par l'hyosciamine.

Première observation. — Une femme âgée de septante-cinq ans souffrait, depuis quatre ou cinq ans, de paralysie agitante; sa santé avait été bonne avant cette époque. La main droite fut affectée d'abord, puis le bras, et enfin la jambe de ce côté. Le sommeil était presque nul dans les premières semaines de la maladie, mais l'administration de quelques doses de chloral y mit bon ordre. La malade fut subséquemment sujette à de violents paroxysmes d'agi-

tation nerveuse pendant lesquels elle ne pouvait absolument pas tenir en place. A la faveur des moyens thérapeutiques ordinaires, consistant en frictions sur les membres, usage du courant électrique, toniques, sédatifs du système nerveux, etc., il se produisit quelque amélioration, mais seulement d'une manière transitoire. Tant que la malade était laissée seule et parfaitement tranquille, l'agitation ne se manifestait guère, mais elle ne tardait pas à se montrer dans toute son intensité à la moindre cause d'excitation ou de contrariété.

Le pouvoir dépresso-moteur et bien connu de la jusquiame et de l'hyosciamine en indiquait évidemment l'emploi; dans ce cas, on administra l'alcaloïde à dose de 1/8 de grain, sous forme de pilule, combiné à 2 grains de quinquina.

Le médicament ayant été donné à sept heures du matin, la malade se mit au lit vers dix heures, sans qu'aucun symptôme étrange se fût manifesté. A une heure après-midi, c'est-à-dire six heures après l'ingestion de la pilule, on trouva la malade assise sur le bord de son lit, froide, presque inconsciente, incapable d'articuler distinctement aucune parole et presque entièrement privée du pouvoir musculaire.

L'application immédiate de fomentations chaudes et l'administration d'une petite quantité de vin conjointement avec 10 gouttes d'esprit camphré et environ 1/12 de grain de sulfate de morphine la ranimèrent bientôt; elle s'endormit alors et put reposer assez bien le reste de la nuit.

Le matin, la parole était passablement revenue, mais il y avait encore un peu de confusion dans les idées. La malade ne put prendre qu'un peu de nourriture. L'agitation nerveuse des jours précédents avait tout à fait disparu sous l'influence de la jusquiame et ne se montra de nouveau qu'au bout de plusieurs jours. La patiente garda le lit pendant toute la journée. Les pupilles étaient très dilatées. Le soir, vingt-quatre heures après l'administration de l'hyosciamine, les symptômes décrits plus haut se montrèrent de nouveau avec plus d'intensité. La malade, semblant sortir d'un état de profonde indifférence, se mit à converser avec plus de facilité et de vivacité qu'elle ne l'avait fait depuis des années, et demanda à manger. Tout ce qui l'entourait lui paraissait être de couleur rouge; elle fit remarquer que sa fille avait la scarlatine, et, quelques heures après, elle s'endormit et passa une excellente nuit. Le lendemain matin, les effets de l'hyosciamine avaient complètement disparu. Le tremblement musculaire se manifestait de nouveau à un faible degré, et une semaine entière se passa avant qu'il fût revenu tout à fait.

Deuxième observation. — Je traite en ce moment, dit le D[r] Empis, médecin des hôpitaux, un malade atteint de paralysie agitante. Après avoir essayé sans succès diverses médications, j'eus recours à l'emploi de l'hyosciamine à la dose de 5 milligrammes. J'avais prescrit d'emblée cette dose, parce

que ce malade avait déjà pris de l'extrait de jusquiame à doses assez élevées, sans effets physiologiques bien prononcés. Après une première pilule de 5 milligrammes d'hyosciamine, il éprouva diverses sensations; il se plaignit d'avoir le sang à la tête, il était comme ivre, et il eut un vomissement dans lequel il dut rendre une partie du médicament. Malgré cela, il éprouva une amélioration notable au point de vue du tremblement, qui avait presque complètement disparu.

Très satisfait de cette amélioration, il n'hésita pas le lendemain, malgré les symptômes pénibles qu'il avait éprouvés, et sans attendre ma visite, à reprendre une seconde pilule de 5 milligrammes; il eut presque aussitôt la même sensation d'ivresse; sa figure se colora, sa physionomie prit une expression inquiète ; il accusa une sensation de mastic dans la bouche; la langue était sèche et lourde, la bouche épaisse, puis vint un état nauséeux; le tremblement avait de nouveau complètement disparu. Tout à coup, il s'écria : « Quels sont ces rats? D'où vient ce serpent? Qui êtes-vous? », puis éclata un délire violent, toujours croissant, continu, compliqué de secousses tétaniques et d'une extrême dilatation des pupilles. Il ne reconnaissait ni sa femme, ni ses enfants, ni ses amis, ni son médecin. La déglutition était devenue impossible, la respiration courte et gênée. Le pouls resta toujours à 96. Cet accès ne dura pas moins de trois heures, pendant lesquelles, on le conçoit, j'étais dans une vive inquiétude.

Je prescrivis du café noir et des frictions révulsives sur les membres inférieurs. Peu à peu, il revint à son état normal. Le lendemain, il ne se rappelait de rien, si ce n'est d'avoir vu des rats et des serpents et d'avoir assisté à une scène de carnage terrible.

HYPOQUEBRACHINE.

L'hypoquebrachine est l'un des six alcaloïdes isolés par Hesse de l'écorce de l'*Aspidosperma quebracho*. Elle se présente sous la forme d'un vernis possédant une odeur de quinoléine qui disparaît par la chaleur. L'hypoquebrachine fond vers 80°. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Elle est alcaline et amère. Elle forme des sels solubles et amorphes. L'ammoniaque ne la précipite qu'en solution concentrée; les alcalis caustiques la précipitent sous forme résineuse. La solution dans l'acide sulfureux est violacée; la couleur s'accentue par l'addition d'acide molybdique; l'acide perchlorique la colore en rouge. La solution du chlorhydrate est colorée en rouge cerise par le chlorure de fer; le chlorure d'or y produit un précipité jaune devenant rapidement violet; le chloroplatinate de sodium, un précipité

amorphe jaune clair, mais se colorant en rouge au contact de son eau-mère.

Elle paraît constituer la plus forte des bases du quebracho.

Extraction. — L'hypoquebrachine est le corps qui reste sans se dissoudre quand on traite par la ligroïne bouillante le précipité dont on retire l'aspidospermatine. Cette dernière base étant soluble dans la ligroïne à chaud, tandis que l'hypoquebrachine ne s'y dissout point.

Ce résidu insoluble est dissous dans l'acide acétique décoloré par le noir animal, précipité par la soude et isolé par l'éther.

Ce dernier dissolvant l'abandonne par évaporation.

Action physiologique. — D'après les expériences de Penzoldt, les alcaloïdes du quebracho, expérimentés sur les grenouilles, produisent à la dose de 1 à 2 centigrammes la paralysie des nerfs moteurs, sans agir sur la sensibilité. Ils ralentissent et annihilent peu à peu les mouvements du cœur.

ICAJANINE.

Nous désignons sous ce nom le poison du *m'boundou*.

Le m'boundou est un arbuste qui paraît appartenir à la famille des loganiacées et qu'on rencontre au Gabon, notamment au cap Lopez, sur les bords de la rivière Como et de l'Ogo-Waï.

Cet arbuste, appelé encore *icaja*, *akazga*, qui atteint une hauteur de 2 à 3 mètres, a une racine pivotante dont le diamètre au collet ne dépasse guère 3 centimètres et dont la longueur est de 50 à 70 centimètres. Une écorce mince rougeâtre recouvre cette racine, dont le bois est blanchâtre et résistant.

C'est l'écorce qui est la partie la plus active du m'boudou. Cette substance a été étudiée d'abord par Pécholier et Saint-Pierre, en 1867, puis par Fraser (d'Édimbourg), enfin par Peyri et par Rabuteau, dans un travail fait en commun. Ces savants se sont servi, dans leurs recherches, de racines arrachées par Peyri, sous un sol humide, dans le voisinage de la rivière Como, à trente lieues environ dans l'intérieur des terres.

L'étude chimique du principe actif de l'icaja est incomplète. Jusqu'à ce jour, il a été impossible de se procurer un principe parfaitement défini et pouvant être sûrement caractérisé. Les auteurs n'ont expérimenté que sur des quantités minimes, et les opinions qu'ils ont émises diffèrent complètement sur la nature de cette substance. Les uns lui reconnaissent des propriétés particulières, les autres déclarent qu'elle ne contient que de la strychnine.

Action physiologique. — L'action physiologique a été particulièrement étudiée par Rabuteau et Peyri.

Si l'on injecte sous la peau, chez une grenouille, disent ces savants, des quantités variables d'un extrait aqueux ou alcoolique, soit de l'écorce, soit du bois de la racine du végétal toxique, on observe des effets de deux ordres qui varient suivant la dose et suivant la nature de l'extrait. A doses faibles, telles que celles de 2 à 5 milligrammes, l'extrait aqueux détermine une paralysie complète des mouvements, l'animal est accablé, mais sa sensibilité est parfaite; on provoque bien l'apparition de légères secousses lorsqu'on l'excite, mais il meurt doucement et sans convulsions. A doses plus fortes, telles que celles de 5 à 10 milligrammes, ce même extrait aqueux détermine d'abord la difficulté des mouvements, mais bientôt on voit apparaître des convulsions plus ou moins violentes, l'extension brusque des membres lorsqu'on excite l'animal. Enfin, à doses plus fortes, l'animal commence par éprouver, comme précédemment, de la gêne dans les mouvements, mais les convulsions dominent la scène. Elles se manifestent soit spontanément, soit sous l'influence d'une excitation extérieure. Néanmoins, les convulsions ne sont pas aussi fortes que celles qu'on observe sous l'influence de la strychnine. Ainsi, lorsqu'on saisit la grenouille par l'extrémité d'une patte et qu'on cherche à la soulever, elle se roidit, mais non suffisamment pour qu'on la soulève tout d'une pièce comme une barre rigide.

Enfin, au bout de dix à quinze minutes, survient un accablement considérable. En pinçant l'animal, on ne détermine que quelques faibles contractions musculaires incapables de soulever les membres. La rigidité n'existe pas à ce moment; elle ne s'établit que quelques minutes après l'arrêt du cœur, qui meurt le dernier, par exemple, au bout de vingt à trente minutes.

Si, au lieu d'expérimenter avec l'extrait aqueux, on injecte sous la peau, chez une grenouille, l'extrait alcoolique à dose minime, telle que celle de 3 milligrammes, on détermine une intoxication extrêmement rapide. Trois minutes après l'injection de la substance toxique, de violentes convulsions tétaniques apparaissent. On soulève l'animal d'une seule pièce en le saisissant par l'extrémité d'une patte postérieure. Une minute après l'apparition de ces symptômes, il y a un relâchement musculaire complet; la sensibilité s'éteint et la mort survient. L'animal n'a mis que cinq minutes pour succomber. Dix minutes après la mort, la rigidité est considérable.

En résumé, difficulté des mouvements, paralysie même, puis convulsions, tels sont les deux symptômes qui dominent dans cet empoisonnement. La paralysie observée à faible dose pourrait faire croire d'abord qu'il s'agit d'un poison musculaire; mais il n'en est rien, car l'électricité appliquée sur les muscles les fait se contracter. Il s'agit d'un poison du système nerveux, dont l'action se rapproche beaucoup de celle de la brucine. En effet, si l'on injecte

de la brucine sous la peau chez une grenouille, on voit l'animal être pris d'abord de tremblement dans les membres et de paralysie, puis éprouver bientôt des secousses plus ou moins rapides qui ne sont pas des convulsions tétaniques. En le pinçant, on détermine l'extension brusque des membres; il en est de même lorsqu'on frappe sur la table où il repose. Enfin, au bout de quinze minutes, l'abattement est considérable, l'animal meurt sans convulsions. La rigidité cadavérique s'établit lentement; elle n'est pas très forte. Toutefois, les convulsions extrêmement violentes produites par l'extrait alcoolique ressemblent à celles que détermine la strychnine, ce qui tient sans doute à ce que le principe actif contenu dans le m'boundou est plus soluble dans l'alcool que dans l'eau, d'où résulterait une plus forte proportion de ce même principe dans l'extrait alcoolique. Il peut se faire aussi que la racine contienne deux poisons, l'un qui se rapprocherait de la brucine, l'autre de la strychnine et dont l'un au moins posséderait la propriété d'exciter la sensibilité réflexe et de la paralyser ensuite par suite de l'épuisement nerveux consécutif à l'excès du fonctionnement.

On observe les mêmes symptômes chez les animaux supérieurs, tels que les lapins et les chiens; mais tandis que la mort a lieu chez les grenouilles par l'arrêt ultime du cœur, elle a lieu chez les animaux à sang chaud à la suite de l'arrêt primitif de la respiration.

Les expériences plus récentes, tant chimiques que physiologiques, des professeurs Heckel et Schlagdenhauffen semblent démontrer que le m'boundou agit par la strychnine et uniquement par ce principe. Les auteurs n'admettent pas la présence d'un alcaloïde spécial.

Lésions anatomiques. — Rabuteau et Peyri ont observé surtout chez les chiens des signes d'asphyxie caractérisés par la présence d'un sang noir dans le ventricule gauche; ils ont de plus remarqué que les poumons étaient plus ou moins congestionnés ainsi que les méninges du cerveau et de la moelle épinière. Ils n'ont trouvé ni d'épanchement de sang dans la masse encéphalique, ni dans la cavité rachidienne.

Traitement. — Avant tout il faut employer tous les moyens pour provoquer les vomissements; on administre ensuite les substances considérées comme antidotes et parmi lesquelles on emploiera de préférence le tannin, le chlore et l'iode. On recourra aux diurétiques et on pratiquera la respiration artificielle.

Recherche du poison, réactions. — Pour la recherche du poison on peut adopter la méthode de Stass.

Comme réaction caractéristique, on obtient avec l'acide sulfurique additionné de bichromate de potasse ou de bioxyde de manganèse une coloration bleue qui passe au violet et au rouge,

Emploi thérapeutique. — Jusqu'à ce moment, l'emploi de l'icajanine a été nul en médecine.

On emploie le m'boundou au Gabon comme poison d'épreuve. Le fétichisme est la religion des habitants de ce pays sauvage qui croient aux sortilèges et aux esprits malfaisants. Pour eux, la nature ne joue aucun rôle dans les événements de la vie; toute maladie est l'œuvre d'un ensorcellement ou d'un esprit outragé. Par suite, la seule médication est la punition du prétendu coupable. Les prêtres ou féticheurs sont les médecins naturels. Ces prêtres, qu'on appelle *ogangàs*, sont des personnages redoutés. Ils passent pour posséder le pouvoir de correspondre avec les esprits. Lorsqu'ils sont appelés près d'un malade, ils commencent d'abord par l'exorciser. S'ils jugent le cas peu grave, ils ne manquent pas de prédire le succès que doit avoir cette opération; mais, si la maladie est sérieuse, ils demandent à réfléchir; ils ne veulent rien entreprendre qui puisse compromettre leur prestige. Au dernier moment, ils ne craignent pas d'annoncer que le malade a été ensorcelé ou empoisonné, et qu'ils se chargent de faire connaître le coupable. Voici, d'après le capitaine Vignon, la scène pleine de sauvagerie qui se passe alors.

Le jour même de l'enterrement, dès que la nuit est venue, la population se réunit dans la maison mortuaire, éclairée avec des torches. Le féticheur se place au milieu de l'assemblée. A un signal donné, tous les assistants se mettent à chanter au son du tam-tam; seul le féticheur danse.

Ces exercices durent jusque vers le milieu de la nuit. A ce moment, le féticheur ordonne d'éteindre les lumières, et, dans l'obscurité, il invoque les esprits et les prie de lui révéler le coupable. Ces conjurations terminées, les lumières renaissent, les chants et les danses reprennent jusqu'au jour.

Le féticheur tire alors de dessous son vêtement la peau d'un petit animal nommé *éninca*, fait avec cette dépouille le tour de l'assemblée et, la laissant tomber aux pieds de la victime qu'il a choisie d'avance, il dit en nommant le malheureux à haute voix : « Voilà l'empoisonneur! »

Si c'est un esclave, et c'est habituellement sur cette classe que tombe le verdict fatal, il est immédiatement saisi et dirigé vers les habitations lointaines pour y subir la peine de son crime. Attaché à un arbre, il est tué à coups de couteau, ou bien on le livre aux *Boulous* qui le brûlent vivant.

Si c'est un homme libre, l'accusation portée contre lui est insuffisante, il a une épreuve à subir.

C'est le féticheur qui prépare le breuvage d'épreuve. Pour cela, il s'enferme seul dans une case; les profanes ne doivent pas assister à l'opération. Il fait

macérer dans l'eau une certaine quantité d'écorce de racine de m'boundou préalablement râpée. Il obtient ainsi une liqueur rouge dont la couleur est d'autant plus foncée qu'elle contient plus de poison. Lorsqu'il juge que cette liqueur a acquis une force suffisante, il s'avance au milieu du village et fait venir l'accusé. Il lui donne le poison que celui-ci avale d'un trait. Les effets ne tardent pas à se produire; c'est l'affaire de quelques minutes. Alors, un des assistants prend un bâton et le tient horizontalement à deux pieds environ au-dessus du sol. L'accusé doit enjamber ce léger obstacle. S'il y réussit, il est proclamé innocent; mais, dans le cas contraire, sa culpabilité n'est douteuse pour personne. On n'administre jamais le m'boundou à dose assez forte pour déterminer la mort. Le malheureux accusé, après avoir enduré de cruelles souffrances, se rétablit, mais il doit s'attendre à expier bientôt la peine de son crime. Comme les esclaves, il est tué à coups de couteau, ou brûlé vivant. Sur les bords de la rivière Como, on les livre à la tribu anthropophage des Fans. (Griffon du Bellay, *le Tour du Monde*, 1865.)

Un vieux féticheur du nom d'Olanga-Condou, pour accroître son crédit, avala, devant une nombreuse assemblée, une tasse pleine du breuvage d'épreuve. Au bout de cinq minutes, le poison produisit déjà son effet. L'homme commença à chanceler, ses yeux s'injectèrent de sang, ses membres se contractèrent convulsivement, sa langue s'épaissit, mais il se manifesta d'autres symptômes qui firent pressentir que le poison ne serait pas mortel. Tous ses mouvements étaient ceux d'un homme ivre, et il se mit à tenir les propos les plus désordonnés, si bien qu'on s'imagina que l'inspiration lui arrivait. On lui demanda alors s'il n'y avait pas un homme qui avait tenté d'empoisonner Quenguéza? A cette question plusieurs fois répétée, il répondit: « Oui, il y a quelqu'un qui a voulu ensorceler le roi. » On en vint ensuite à lui demander : « Qui? » Mais en ce moment, par bonheur, le pauvre diable était incapable d'articuler une parole raisonnable; il balbutia je ne sais quel jargon inintelligible et, tout de suite après, la cérémonie fut terminée.

Pendant tout le temps de l'interrogatoire, une centaine de nègres étaient assis en rond, avec des bâtons dans leurs mains. Ils frappaient la terre en cadence et chantaient d'une voix monotone :

Si c'est un sorcier que le m'boundou le tue!
Si ce n'est pas un sorcier que le m'boundou s'en aille.

Toute cette scène avait duré à peu près deux heures, après quoi la foule se dispersa. Quant à Olanga, qui s'était un peu remis, il tomba dans un profond sommeil. (Du Chaillu.)

IGASURINE.

L'igasurine a été isolée par Desnoix dans la noix vomique (*Nux vomica*, loganiacées); elle a été étudiée par ce chimiste et plus tard par Schutzenberger.

Propriétés chimiques et physiques. — L'igasurine cristallise en prismes soyeux disposés en aigrettes contenant environ 10 p. c. d'eau de cristallisation. Sa saveur est amère et persistante. D'après Desnoix, cet alcaloïde offre la plus grande analogie avec la brucine, et la différence de solubilité dans l'eau est à peu près le seul caractère qui distingue, d'après lui, ces deux bases organiques.

L'igasurine exige 100 parties d'eau bouillante pour se dissoudre. Par le refroidissement, elle se dépose en partie sous forme de houppes soyeuses qui font prendre la liqueur en masse. Dans les mêmes conditions, la brucine exige 500 parties d'eau bouillante.

L'igasurine est très soluble dans l'alcool, le chloroforme et les huiles essentielles, mais peu soluble dans l'éther. La solution alcoolique, comme celle de la brucine, dévie à gauche le plan de la lumière polarisée, et son pouvoir rotatoire est très voisin de celui de cette dernière. Comme la brucine, l'igasurine se colore fortement en rouge sous l'influence de l'acide azotique concentré. Soumise à l'action de la chaleur, l'igasurine fond en perdant son eau de cristallisation; une température plus élevée la détruit en produisant des vapeurs ammoniacales.

L'igasurine se combine avec les acides. Les sels qu'elle forme avec eux sont généralement solubles et cristallisables. On connaît l'azotate, le chlorhydrate, le sulfate; la potasse, la soude, l'ammoniaque font naître dans leurs solutions des précipités abondants solubles dans un excès de liqueur alcaline, surtout celle de potasse; le tannin y fait naître un précipité blanc, le bichlorure de platine un précipité jaune; le bicarbonate de potasse ou de soude précipite également l'igasurine sous forme de cristaux aiguillés en présence de l'acide tartrique. L'iodure de potassium ne précipite pas tout de suite la solution d'igasurine; mais l'iodure ioduré de potassium y produit immédiatement un précipité brun. Le chlorate de potasse n'a pas d'action sur l'igasurine.

Schutzenberger a étudié l'igasurine; d'après lui, ce corps ne présente point une composition constante, ce n'est point un produit défini, mais un mélange d'alcaloïdes. Ce chimiste a pu en retirer 9 alcaloïdes différents en

utilisant leurs différences de solubilité dans l'eau bouillante et leur plus ou moins grande facilité à cristalliser.

Préparation. — Ce produit est retiré des eaux mères de la préparation de la strychnine et de la brucine : on concentre ces liquides et on les abandonne pendant plusieurs jours; l'igasurine finit par cristalliser. On la sépare, on la dissout dans l'acide chlorhydrique, on la décolore par le noir, on la précipite par l'ammoniaque et on la purifie par recristallisation dans l'alcool.

Action physiologique. — Desnoix et Jean Soubeiran ont constaté l'action toxique de l'igasurine. Une dose de $0^{gr}05$ a suffi pour tuer un chat en une demi-heure, tandis que la même dose administrée à un chien de petite taille ne l'a fait mourir qu'au bout de deux heures. Les symptômes produits par ce poison sont les mêmes que ceux que déterminent la strychnine et la brucine, et, comme celles-ci, il ne produit pas de lésions appréciables.

L'igasurine a été placée pour l'activité de l'action physiologique entre la brucine et la strychnine, plus forte que la première et plus faible que la seconde.

Effets thérapeutiques. — Jusqu'à ce moment, l'igasurine n'a fait l'objet d'aucune application médicale. Mieux étudiée et par conséquent plus connue et plus appréciée, elle fournira un agent thérapeutique d'une grande valeur.

INÉINE.

Cet alcaloïde est contenu dans les aigrettes qui surmontent les semences d'inée, (*Strophantus hispidus*, apocynées.) Il est déliquescent et se présente sous la forme cristallisée. Sa réaction est légèrement alcaline. Il se combine aux acides. Ses solutions fournissent les principales réactions qui caractérisent les alcaloïdes.

Préparation. — On détache les aigrettes qui surmontent les semences; on les met en macération pendant plusieurs jours dans de l'alcool légèrement aiguisé d'acide chlorhydrique. Au bout de ce temps, on décante l'alcool, on l'évapore au bain-marie en consistance d'extrait, et on reprend l'extrait par l'eau. On filtre, on concentre la solution, puis on l'abandonne à l'évaporation spontanée. Il ne tarde pas à se déposer des cristaux incolores que l'on purifie en les faisant cristalliser de nouveau.

Action physiologique. — L'étude physiologique de cette substance n'a été faite que sommairement. On s'est contenté d'en placer une certaine quantité sous la peau de la patte d'une grenouille, dont le cœur avait été mis à nu, et on a constaté qu'elle n'avait aucune action sur les mouvements du cœur.

ISOPELLÉTIERINE.

Propriétés chimiques et physiques. — L'isopellétierine est un alcaloïde liquide retiré de l'écorce du grenadier, (*punica Granatum*, granatées); il a été découvert par Tanret. Il est sans action sur la lumière polarisée; il est isomère de la pelletierine. Sa densité, sa solubilité dans l'eau et son point d'ébullition sont les mêmes que ceux de cette dernière base.

ISOPYRINE.

L'isopyrine a été isolée par A. Harsten; elle est retirée des racines fibreuses et amères de l'*Isopyrum thalictroides*, (renonculacées).

Elle est amorphe, amère; elle est insoluble dans l'eau et très soluble dans l'éther. Elle se combine aux acides et forme des sels incristallisables.

Préparation. — On l'obtient en précipitant par l'ammoniaque l'extrait aqueux et sirupeux de la racine et en dissolvant dans l'éther le précipité. En évaporant, la base reste dans la capsule.

JABORANDINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La jaborandine est un produit d'oxydation de la pilocarpine; elle a été signalée pour la première fois par Parodi, qui l'obtint en traitant les feuilles du faux jaborandi, *Piper jaborandi villosa*. Depuis, il a été obtenu par Chastaing, au moyen de la pilocarpine pure.

Cet alcaloïde est facilement soluble dans l'alcool amylique et la benzine, difficilement soluble dans l'éther et les acides dilués.

Il se combine aux acides pour former des sels.

Préparation. — Pour préparer la jaborandine, on traite 1 p. c. de pilocarpine par un grand excès d'acide azotique, 300 parties environ, et l'on évapore le mélange. Le résidu se trouve principalement formé de l'azotate de jaborandine. On décompose ce sel pour avoir la base.

Si on évapore à l'air une solution chlorhydrique de pilocarpine, on obtient le même alcaloïde.

Dans les deux cas, il se forme en même temps de la jaborine.

JABORINE.

La jaborine existe dans les feuilles du jaborandi; elle a été isolée par Harnach et Meyer et étudiée par eux.

Propriétés chimiques et physiques. — La jaborine ne cristallise pas; elle est moins soluble dans l'eau et plus soluble dans l'éther que la pilocarpine; elle s'altère sous l'influence de la chaleur et ne distille pas; elle paraît avoir les réactions d'un alcali tertiaire. C'est une base énergique. Elle forme des sels incristallisables, facilement solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Elle prend naissance par évaporation d'une solution acide de pilocarpine pure, mais en petite quantité; elle se forme plus abondamment quand on chauffe la pilocarpine en vase clos avec de l'acide chlorhydrique.

D'après cela, il est difficile de dire si cette base existe réellement dans le jaborandi ou si ce n'est pas un produit de transformation.

La jaborine est isomère de la pilocarpine.

Préparation. — Harnach et Meyer ont mis à profit pour leurs recherches les eaux mères de la fabrication de la pilocarpine qui leur étaient fournies par M. Merck et aussi celles du faux jaborandi (*Piper reticulatum*). Deux méthodes ont été mises en pratique pour obtenir la jaborine.

Première méthode. — La solution alcoolique des liqueurs mères, acidulée par l'acide chlorhydrique, a été précipitée par fractions par le bichlorure de platine (le chloroplatinate de jaborine est plus soluble que celui de pilocarpine). Le premier précipité, qui contient ordinairement des matières grasses, est insoluble dans l'eau que l'on met de côté. Le liquide séparé de ce premier précipité est filtré, puis complètement précipité par le sel de platine. On filtre de nouveau; après quoi le liquide alcoolique filtré, abandonné au repos, dépose encore une petite quantité de sel de jaborine. Ces deux derniers précipités sont épuisés par l'eau bouillante, et le liquide filtré concentré dans le vide par l'acide sulfurique. Le chloroplatinate de jaborine est une poudre d'un jaune brillant ou une masse amorphe de couleur rouge foncé. Des lavages prolongés à l'alcool enlèvent à ce dépôt une petite quantité de matière colorante. En décomposant le sel de platine on obtient la jaborine en masse amorphe jaune.

Deuxième méthode. — La matière brute a été dissoute dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique; au liquide filtré on a ajouté du bichlorure de mercure tant qu'il s'est produit un précipité d'aspect laiteux. Par une agitation prolongée suivie d'une filtration, on a obtenu un liquide d'un jaune clair, que l'on a soumis à l'action de l'hydrogène sulfuré pour le débarrasser du mercure qu'il renfermait, on l'a concentré, enfin on l'a additionné de soude caustique et agité avec de l'éther. La solution éthérée laisse après son évaporation de la jaborine amorphe et incolore.

Action physiologique. — L'étude de l'action de la jaborine sur l'organisme

n'a pas encore été sérieusement faite. On ne possède que des expériences très incomplètes et très peu nombreuses ; elle agit comme l'atropine.

JAPACONITINE.

La japaconitine est contenue dans l'aconit du Japon. Wright lui donne la formule $C^{66}H^{88}Az^{2}O^{21}$. D'après Kingrett, elle serait identique avec la pseudo-aconitine. Elle a été isolée et étudiée par Wright et Luff.

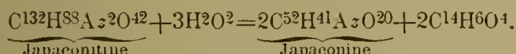
Propriétés chimiques et physiques. — Cette base est en cristaux, solubles dans l'éther, fusibles à 184°-186°.

Elle n'est point altérée en solution aqueuse, à 100°, par l'acide tartrique.

Elle est décomposée par la potasse alcoolique en acide benzoïque et en japaconine $C^{52}H^{41}AzO^{20}$. Ce dédoublement est comparable à celui de l'aconitine dans les mêmes conditions.

Les sels de japaconitine cristallisent bien. Le bromhydrate est en cristaux qui renferment 5 molécules d'eau.

La *japaconine* se forme en présence de potasse conformément à l'équation suivante :



$$\underbrace{C^{132}H^{88}Az^{2}O^{42}}_{\text{Japaconitine}}+3H^{2}O^{2}=\underbrace{2C^{52}H^{41}AzO^{20}}_{\text{Japaconine}}+2C^{14}H^{6}O^{4}.$$

Elle est incristallisable, jaune blanchâtre, soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme, et à peu près insoluble dans l'éther.

La japaconine, chauffée à 100° avec de l'acide benzoïque anhydre, donne de la tétrabenzoyljapaconine.

Préparation. — On épuise les racines de l'*Aconitum japonicum* avec de l'alcool additionné d'acide tartrique dans la proportion de 1 centième.

On évapore la dissolution alcoolique, on reprend par l'eau et on agite avec de l'éther. Ceci fait, on précipite avec la soude carbonatée, on agite de nouveau avec de l'éther et la liqueur éthérée est séparée, puis agitée avec une solution d'acide tartrique. La japaconitine repasse dans la solution aqueuse et on l'en sépare de nouveau par le carbonate de soude en présence d'éther. Par évaporation spontanée l'alcaloïde cristallise, tandis qu'un autre alcaloïde visqueux reste en solution. On fait recristalliser la japaconitine dans l'éther.

JAVANINE.

La javanine provient du *Quinquina calysaya*, variété *javanica*.

Elle a été isolée par Hesse.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est une substance cristallisée en

lamelles rhombiques. Elle se dissout facilement dans l'éther qui par évaporation l'abandonne sans qu'elle reprenne sa forme cristalline.

L'acide sulfurique la dissout avec une coloration jaune vif foncé.

Elle se combine aux acides et forme des sels.

L'oxalate neutre cristallise en lamelles.

JERVINE.

La jervine a été particulièrement étudiée par Simon; elle se trouve dans le *Veratrum album* qui contient environ 1.3 p. c. de cette substance.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est un corps cristallisable incolore, fusible en se colorant à 231-237°.

Il est presque insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther (excepté quand il est mélangé aux autres bases) et soluble dans l'alcool.

L'acide sulfurique concentré le dissout avec une coloration jaune passant bientôt au vert.

La coloration verte se produit quand on ajoute de l'eau; on a d'abord une teinte brune, vert olive, et enfin vert émeraude.

Une solution alcoolique de potasse ne l'attaque pas même à chaud.

La jervine se combine aux acides en donnant des sels dont le caractère le plus remarquable est leur faible solubilité.

Le chloraurate est cristallisé.

Les azotate, chlorhydrate et sulfate sont à peine solubles dans l'eau même bouillante.

Le chloroplatinate est un précipité jaune clair et floconneux.

Préparation. — Pour obtenir la jervine, on épuise le *Veratrum album* par l'alcool additionné d'acide tartrique. On évapore à sec et l'extrait est repris par l'eau, qui ne dissout pas les résines. La solution aqueuse des alcaloïdes est alors sursaturée par la potasse ou la soude et agitée avec de l'éther. Ce dissolvant enlève les alcaloïdes du *Veratrum album*, sauf la pseudojervine. La solution éthérée laisse déposer par évaporation lente des cristaux de jervine, puis les autres alcaloïdes, rubijervine, vératralbine, etc.

La jervine qui cristallise est toujours mélangée d'une petite quantité des autres alcaloïdes. On transforme l'alcaloïde impur en sulfate au moyen d'acide sulfurique étendu. Le sulfate de jervine qui se forme est presque insoluble, et la rubijervine reste en solution. On décompose enfin le sulfate de jervine par le carbonate de soude, et on fait cristalliser la base dans l'alcool.

KAIRINE.

La kairine est le chlorhydrate d'un alcaloïde artificiel, l'oxy-hydrométhyl-quinoléine. Découvert par Otto Fischer, ce produit a fait depuis 1882 l'objet de nombreuses expériences et de multiples recherches.

Propriétés chimiques et physiques. — Cette substance se présente sous forme d'une poudre très fine cristallisée en lamelles embriquées; elle a une couleur jaune clair. Son odeur est très faible, elle rappelle celle de l'huile de gaïac ou de musc. Sa saveur est légèrement aromatique, salée et très amère. Appliquée sur la langue, elle donne une sensation d'abord chaude, puis fraîche; introduite dans les narines, elle provoque une chaleur, un picotement qui aboutit à l'éternuement.

Insoluble dans l'éther et dans la glycérine, elle se dissout très bien dans l'eau et dans l'alcool. Les solutions aqueuses, d'abord incolores ou légèrement jaunâtres, prennent, au bout de quelques jours d'exposition à l'air libre, une coloration successivement pelure d'oignon, rouge vineux et noirâtre.

Elle présente avec les réactifs, les caractères suivants :

La solution devient rouge orangé en présence de l'acide nitrique à froid, rouge avec l'eau chlorurée, rouge intense avec l'eau bromée. L'iodure de potassium y forme un abondant précipité brun, insoluble dans un excès de réactif, soluble dans l'alcool; l'hypochlorite de soude, un précipité rouge violacé très abondant; l'acide picrique, un précipité jaune insoluble. Le réactif de Tanret, un précipité couleur crême, soluble dans un excès de réactif.

Ce chlorhydrate porte parfois le nom de kairine A par opposition à celui qu'on obtient de la manière suivante et qu'on appelle kairine B. On traite l'orthoxyhydroquinoléine par l'éther éthyliodhydrique au lieu de l'éther méthyliodhydrique, et on obtient une base éthylée, l'oxyhydroéthylquinoléine, qui est en lamelles incolores, fusibles à 73°, solubles dans la benzine, l'alcool, l'esprit de bois et l'éther, insolubles dans l'eau, peu solubles dans le pétrole. Son chlorhydrate cristallise en prismes incolores, insolubles dans l'acide chlorhydrique concentré.

Préparation. — La kairine, comme l'antipyrine, dérive de la quinoléine. Fischer indique de la façon suivante la préparation de la base qui sert à sa fabrication : « Lorsqu'on fait agir l'acide sulfurique fumant sur la quinoléine à 100°, on obtient deux acides sulfoconjugués isomères, l'acide orthoquinoléine-sulfurique ou acide quinoléine-sulfurique α, et l'acide métaquinoléine-sulfurique ou acide quinoléine-sulfurique β, qui, en présence des hydrates alcalins en fusion, donnent des dérivés d'oxydation de la quinoléine.

Dans ce cas particulier, on ajoute 4 parties d'acide orthoquinoléine-sulfurique à un mélange chaud de 3 parties d'eau et de 12 parties de soude caustique : quand l'odeur de la quinoléine se dégage, on interrompt la fusion, on dissout le produit refroidi dans l'acide chlorhydrique étendu, on ajoute un léger excès de carbonate de soude à la liqueur acide, et on la soumet à l'action d'un courant de vapeur ; celle-ci entraîne un produit d'oxydation, l'orthoxyquinoléine ou oxyquinoléine α ($C^{18}H^{7}AzO^{2}$), qui se solidifie par le refroidissement. Cette substance, traitée au bain-marie, pendant une heure, par un agent réducteur (mélange d'étain et d'acide chlorhydrique), fixe 4 équivalents d'hydrogène, et les prismes groupés en étoiles qui se forment sont un mélange de protochlorure d'étain et de chlorhydrate de tétrahydroxyquinoléine ; après avoir chassé l'acide chlorhydrique par l'évaporation à sec, et l'étain par le gaz sulfhydrique, on ajoute un excès de carbonate de soude et on agite avec l'éther ; l'évaporation de la liqueur éthérée fournit des cristaux d'orthoxyhydroquinoléine ou oxyhydroquinoléine α, qu'on purifie par cristallisation dans la benzine. Si on mélange une molécule de cette substance avec une molécule d'éther méthyliodhydrique qu'on chauffe dans un ballon et qu'on décompose par la soude l'iodhydrate de la base méthylée qui a pris naissance, celle-ci se précipite : c'est l'orthoxydrométhylquinoléine ou oxyhydrométhylquinoléine séparée par filtration, lavée à l'eau et purifiée.

Action physiologique. — La kairine a été expérimentée pour la première fois par Filehne (d'Erlangen). Elle a été l'objet de nombreux travaux. Les savants qui se sont particulièrement occupés de ce corps sont : en France, Hallopeau, Brouardel, Girat, Conscience, Paul Loye, et à l'étranger, Renzi, Queirolo, Merkel, Morokohwetz, etc. Nous trouvons dans le supplément du *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques* un résumé analytique très complet des expériences qui ont été faites concernant l'action de cette substance sur les grandes fonctions de l'économie, circulation, respiration, digestion, innervation, etc., et aussi au point de vue de ses effets thérapeutiques. Nous le complétons par l'adjonction des faits nouveaux qui viennent chaque jour s'ajouter aux connaissances acquises.

Calorification. — La kairine détermine chez les animaux un abaissement de température dont le degré et la rapidité varient avec la dose administrée, mais qui est fugace et ne saurait être maintenu sans danger dans des limites trop reculées. Girat a vu, chez le cobaye, la température descendre, en moins d'une demi-heure, de 39°5 au-dessous de 35°, se maintenir à ce chiffre vingt minutes environ, puis remonter pour atteindre la normale au bout d'une heure et demie. Conscience a obtenu, chez un cobaye de grosseur moyenne, avec une dose de 20 centigrammes, un abaissement de plus de 1°; la mort

de l'animal en état d'émaciation, deux jours après, montre que cette dose était toxique. Chez le chien, la réfrigération peut également être poussée très loin, comme le prouvent les expériences des mêmes auteurs, qui ont observé des chutes de température de 4°, 6° et même 9°, l'abaissement maximum ayant lieu en moyenne entre deux et quatre heures après l'administration du médicament. Mais elles ont montré aussi que le début de la dépression thermométrique s'accompagne de frissons intenses, qui apparaissent de nouveau au moment de l'ascension secondaire de la température; que, chez les animaux à l'état sain, l'hypothermie ne peut être déterminée que par l'absorption de doses relativement énormes, qui deviennent toxiques dès que le thermomètre baisse de plus de 1°; enfin, que ces doses deviennent irritantes pour les organes par lesquels s'élimine le médicament, ce qu'indiquent la congestion rénale et la présence du sang dans la vessie notées à l'autopsie. (Girat.)

Chez l'homme sain, il faudrait aussi administrer des doses massives pour obtenir un abaissement de température appréciable. Filehne a constaté que, chez les sujets robustes et bien portants, une dose de 1 gramme à 1 gr. 50 ne modifie pas la chaleur du corps et ne détermine pas davantage d'effets physiologiques consécutifs, tels que la céphalalgie, bourdonnements d'oreille, nausées, sudation. Chez le fébricitant, au contraire, les doses moins élevées, suffisamment rapprochées, diminuent constamment l'hyperthermie; mais l'étude de la marche suivie par l'abaissement de la température sera mieux placée dans le chapitre réservé à l'action et aux indications thérapeutiques de la kairine.

Circulation. — Le pouls est influencé par la kairine d'une façon moins régulière que la calorification. Le plus souvent, chez les animaux, le nombre des pulsations est diminué, leur régularité étant d'ailleurs conservée; parfois cependant, ce nombre, après une courte diminution, subit un accroissement rapide qui l'élève au-dessus de la normale, avant que le thermomètre ait manifesté son ascension secondaire. Toutefois, dans la majorité des cas, la chute de la température et celle du pouls marchent parallèlement. C'est ce qu'on observe chez l'homme fébricitant, dont le nombre des contractions cardiaques est constamment diminué par les doses thérapeutiques de kairine. Quant à la tension sanguine, elle subit toujours une diminution, soit primitive, soit consécutive à une augmentation initiale de peu de durée. On constate chez les animaux, lorsque la dose est toxique, que les ondées sanguines diminuent d'ampleur, que le pouls devient filiforme; enfin, le cœur s'arrête et est trouvé à l'autopsie en diastole et plein de caillots cruoriques.

État du sang. — La kairine fait subir au sang des modifications pro-

fondes qui ont été étudiées par Brouardel et P. Loye, par Quinquaud, et par Morokhowetz, etc., etc.

Sous l'influence de cet agent, la quantité de gaz contenus dans le liquide sanguin est moindre qu'à l'état normal ; le pouvoir absorbant de ce liquide vis-à-vis des gaz subit constamment une diminution qui porte principalement sur l'oxygène et l'acide carbonique. La quantité d'azote reste à peu près invariable.

Le sang des animaux kairinisés, comme celui qui est directement mêlé à une solution aqueuse de chlorhydrate de kairine, présente, outre une plus grande tendance à la coagulation, une coloration foncée, noirâtre, couleur sépia, qui ne disparaît pas lorsqu'on soumet le liquide à l'action d'un courant d'air continu, ni même d'un courant d'oxygène pur. Les hématies qui prennent une forme en coupole, d'après Morokhowetz, mais dont le nombre n'est pas modifié, présentent aussi un changement de coloration d'autant plus prononcé que la solution de kairine est plus concentrée.

Ces altérations de la couleur du sang et de ses globules rouges, la diminution de la quantité d'oxygène absorbé par ceux-ci, l'impossibilité d'augmenter cette absorption et, par suite, d'obtenir le retour à la coloration normale à l'aide d'un courant d'oxygène, tout faisait supposer que la kairine avait sur l'hémoglobine une action profondément modificatrice ou destructive : cette présomption s'est trouvée confirmée par les résultats de l'analyse spectrale.

En effet, lorsque dans une cuve hématinométrique contenant une goutte de sang artériel, et traversée par un faisceau de lumière, on introduit peu à peu du chlorhydrate de kairine, on voit successivement s'affaiblir, puis disparaître les deux bandes obscures d'absorption qui appartiennent à l'hémoglobine oxygénée ou oxyhémoglobine. De plus, d'après Quinquaud, on verrait alors dans le spectre une bande obscure spéciale, qu'il appelle bande d'absorption de la kairine, et qui surgirait entre les raies C et D de Frauenhaufer et non entre D et E, comme les bandes de l'oxyhémoglobine. Toutefois, l'existence de cette bande spéciale, qui serait due à une substance particulière dérivant de l'hémoglobine, n'est pas démontrée ; en revanche, il est certain que dans les conditions précédemment indiquées, la disparition des deux bandes propres à l'oxyhémoglobine est immédiatement suivie de l'apparition des bandes qui caractérisent la présence de la méthémoglobine.

Il est donc acquis que la kairine transforme l'hémoglobine du sang artériel en méthémoglobine, et nous aurons à tenir compte, à propos des indications thérapeutiques du médicament, de cette modification profonde imprimée au plus important des principes constituants des hématies, modification qui

indique un énergique pouvoir désoxydant de la part de l'agent qui la détermine.

Respiration. — La respiration est modifiée dans sa fréquence, dans son rythme, dans ses phénomènes physiques.

Elle suit à peu près la même courbe qué la température et le pouls. Le nombre des mouvements respiratoires est constamment inférieur à la normale, et cette diminution marche parallèlement à la dépression du thermomètre : ainsi chez un chien, ce nombre, qui était de 90 au début de l'expérience, arriva rapidement à 60, 30 et 20, tandis que la température, de 39°, descendait à 38, 37 et 36°.

De plus, la respiration est difficile, courte, saccadée, et peut prendre le type dit « de Cheynes-Stokes ».

Enfin, Conscience a constaté expérimentalement qu'à l'abaissement de la température correspond toujours une diminution dans la quantité d'oxygène absorbé et de gaz carbonique exhalé à la surface du poumon, diminution qui cesse dès que le thermomètre remonte.

Tube digestif. — Outre le goût extrêmement amer et désagréable, et la sensation successivement chaude et fraîche que l'ingestion de la kairine fait éprouver à la langue, celle-ci prend rapidement, ainsi que toute la muqueuse buccale, une teinte bleuâtre, cyanique, qui peut s'observer aussi sur le tégument externe et qui est un indice de la difficulté avec laquelle s'exécutent les phénomènes normaux d'oxydation.

Les vomissements sont très rares, et, en somme, les troubles digestifs provoqués par la kairine sont peu importants.

Système nervo-musculaire. — Chez les animaux, grenouille, cobaye, lapin, chien, on observe constamment une profonde altération de la sensibilité et de la motricité.

Les injections sous-cutanées déterminent une prostration d'autant plus rapide et plus complète que les doses sont plus élevées. La résolution musculaire est précédée, quand la quantité injectée est peu considérable, de convulsions, de soubresauts, de mouvements épileptiformes, auxquels succède la contracture. Si les doses sont progressivement augmentées, ou si elles ont été fortes dès le début, le membre où l'injection a été faite est dans un état de flaccidité, d'inertie, de parésie, qui peut aller jusqu'à la paralysie complète : ces phénomènes paralytiques peuvent s'étendre à la totalité du corps, en restant plus marqués au membre qui a reçu l'injection.

Ce membre présente aussi les modifications les plus profondes de la sensibilité. Elles sont limitées à cette région et consistent dans la simple diminution de cette propriété quand les doses absorbées sont faibles; dans le cas con-

traire, c'est une anesthésie complète qu'on observe, anesthésie qui peut alors gagner les autres membres.

Hallopeau et Girat ont constamment observé la contraction des pupilles.

Chez l'homme, de Renzi a observé deux fois des secousses intenses plus ou moins généralisées et des spasmes des muscles de la face, mais pas de bourdonnements d'oreilles, ni d'obnubilation, ni de pesanteur de tête. Loin d'être diminuée, la force musculaire serait augmentée, d'après cet auteur, qui a constaté cet accroissement à l'aide du dynamomètre.

Élimination, sécrétions, excrétions. — La kairine s'élimine surtout, si ce n'est exclusivement, par les reins. On la retrouve dans l'urine une heure après son ingestion par la voie buccale, vingt-cinq minutes après son introduction sous la peau (Hallopeau et Girat), dix secondes après son injection dans les veines (Morokhowetz), et sa présence est constatée à l'aide des réactifs que nous avons indiqués, de l'acide nitrique et de l'hypochlorite de soude en particulier.

D'après Renzi, elle n'a pas d'action sur la quantité de l'urine, ni sur sa richesse en sels et en urée ; mais le liquide prend une coloration verte et une réaction fortement acide. Ces assertions sont contredites en partie par les expérimentateurs français : l'urine est parfois moins abondante, ce qu'explique l'existence d'une forte transpiration; elle est d'autant moins riche en urée que l'abaissement de la température est plus prononcé; sa couleur est vert foncé ou noirâtre, comme il arrive après l'absorption des acides phénique et salicylique, de la résorcine et des autres corps de la série aromatique, dont se rapproche la kairine par l'ensemble de ses caractères. Son acidité n'est pas augmentée; elle est riche en pigments biliaires; elle ne contient ni sucre ni albumine. Parfois elle est rouge, franchement hématurique, et renferme des globules sanguins.

Les sécrétions salivaire, biliaire, sudorale, sont augmentées. Enfin, on observe souvent un larmoiement notable, et l'écoulement par les narines d'une grande quantité de mucus blanchâtre.

Propriétés antiputrides. — Ces propriétés sont mises en évidence par les expériences suivantes :

Dans deux éprouvettes, de Renzi met 15 grammes de l'urine d'un même malade : dans l'une, il ajoute 25 grammes de kairine à l'urine; dans l'autre, celle-ci reste pure de tout mélange. Au bout de vingt-quatre heures, le liquide de la première éprouvette avait conservé sa réaction acide et n'avait acquis aucune odeur ammoniacale; celui du second récipient avait pris cette odeur, ainsi qu'un aspect trouble et une réaction alcaline.

De même pour l'expectoration pulmonaire, qui, sans kairine, avait au bout

de vingt-quatre heures un aspect blanc opalescent, une odeur fétide, et renfermait des bactéries, tandis que la même matière additionnée de kairine ne contenait pas de bactéries après le même temps et présentait une couleur rouge orangé et une odeur légèrement aromatique.

Ces résultats, contrôlés et confirmés par Conscience, prouvent d'une façon incontestable les propriétés antiputrides de la kairine.

Action et indications thérapeutiques. — « De tous les agents antipyrétiques, dit Hallopeau, la kairine est celui dont l'action à doses non toxiques est la plus sûre, la plus puissante, la plus rapide. » En ajoutant que c'est celui dont l'effet est le plus fugace, on aura le résumé de son action thérapeutique.

Chez l'homme sain, la kairine, employée aux doses massives de 1 gramme à 1gr50, ne fait pas baisser la température centrale; chez les fébricitants, au contraire, l'action antithermique se manifeste avec des doses moins élevées et d'une façon certaine. Il suffit, pour la voir apparaître, d'administrer toutes les heures et demies 30 à 50 centigrammes de substance active à un malade de force moyenne (Filehne) : après la première dose, la température baisse de 1/2 à 2°; elle atteint, à la troisième ou quatrième dose, la limite physiologique, et cela dans un temps d'autant plus court que la quantité administrée est plus considérable. Une dose de 50 centigrammes fait commencer la dépression thermique vingt-cinq minutes environ après l'ingestion : l'action est épuisée au bout de deux heures ou deux heures un quart; elle est plus rapide et se prolonge pendant trois heures avec une dose de 1 gramme : mais, en tout cas, l'amélioration est passagère; la température ne tarde pas à atteindre la normale et à la dépasser en deux ou trois heures, suivant la dose employée, si on interrompt la médication. Il est vrai que l'administration de nouvelles quantités de kairine, moins fortes que la première, peut, une fois la défervescence produite, maintenir la température sur les limites de son chiffre physiologique : mais il est évident que cette nécessité de répéter souvent les doses dès que le thermomètre indique une augmentation de la chaleur centrale, pour obtenir un effet prolongé, constitue une première infériorité du médicament sur les agents similaires.

Chez les malades dont les forces sont déprimées, des doses moins considérables, 25 à 50 centigrammes, 12 centigrammes même, données à une heure d'intervalle, suffisent à faire tomber la fièvre : l'apyrexie peut ensuite être maintenue à l'aide de quantités minimes, 6 à 12 centigrammes, administrées toutes les heures, et légèrement augmentées dans les cas seulement où la température remonte. Ici, plus que jamais, il est nécessaire de connaître constamment l'état de la température et de garder une grande réserve pour éviter les accidents possibles de collapsus.

C'est que l'action antithermique de la kairine n'est pas le seul effet qu'elle produise sur l'homme malade, ou plutôt cette action s'accompagne d'autres phénomènes, constants ou inconstants, qu'il nous reste à signaler.

Nous ne reviendrons pas sur l'état du pouls, dont la fréquence, nous l'avons dit, baisse parallèlement à la température, ce qui a fait dire, avec justesse, que la kairine n'est pas seulement un antithermique, mais un antipyrétique proprement dit, puisqu'elle agit à la fois sur le processus fébrile et sur le cœur. (Girat.) Mais des sueurs abondantes, un frisson intense, parfois des phénomènes graves de collapsus, doivent fixer l'attention.

Dès que la défervescence commence, c'est-à-dire que le médicament commence à agir sur la température, paraissent chez le plus grand nombre des malades des sueurs très abondantes, dont la durée se prolonge aussi longtemps que le thermomètre baisse, et qui cessent seulement quand la chute a atteint son maximum : sueurs profuses qui, outre qu'elles sont fort désagréables pour le malade, ont le grand inconvénient de diminuer ses forces.

Pendant l'apyrexie, le malade accuse une sensation de bien-être très marquée : mais cet état dure peu, et au moment où se produit l'ascension secondaire de la température, qui s'exécute avec brusquerie, se fait sentir un frisson intense, généralisé, d'autant plus fort que cette ascension est plus brusque, ayant une durée moyenne d'une demi-heure. Ce frisson, plus pénible que dangereux, pourrait être évité, d'après Filehne, en continuant l'administration du médicament à doses plus faibles, mais plus rapprochées, en donnant, par exemple, au lieu de 50 centigrammes toutes les heures, seulement 25 centigrammes tous les trois quarts d'heure. D'où la nécessité, qui s'impose de nouveau, de répéter fréquemment les doses pour tenir sans cesse le malade sous l'action de la kairine.

Un dernier phénomène accessoire, heureusement moins fréquent, mais beaucoup plus grave que les précédents, consiste dans la cyanose généralisée, avec refroidissement des extrémités, petitesse du pouls, vomissements, état comateux, etc. Ce collapsus s'observe surtout chez les sujets très déprimés antérieurement et dans le cas où les doses administrées étaient élevées dès le début : mais on l'a observé aussi avec des doses moyennes de 50 centigrammes par heure (Hallopeau), de sorte que la susceptibilité du sujet, qui ne peut être connue à l'avance et qu'on ne peut apprécier qu'en suivant attentivement le malade à chaque instant du jour, joue ici un grand rôle.

Si nous notons encore que la kairine détermine parfois du prurit nasal, de la sécheresse de la gorge, de la céphalalgie frontale, mais qu'on n'a jamais observé après son emploi de vertiges, d'étourdissements ni de bourdonne-

ments d'oreille, d'effets accumulatifs ni d'accoutumance, nous aurons épuisé la liste des phénomènes par lesquels se manifeste son action thérapeutique.

Pour apprécier sa valeur, il nous suffira de rappeler que l'apyrexie qu'elle détermine est aussi fugace qu'assurée, qu'elle provoque toujours des sueurs abondantes et un frisson intense au début et à la fin du temps pendant lequel elle agit; qu'elle peut être l'origine de phénomènes de collapsus graves : inconvénients ou dangers qui ne peuvent être prévenus, et encore d'une façon incertaine, qu'en suivant pas à pas, pour ainsi dire, la marche du thermomètre, de façon à augmenter les doses si la température est trop élevée, à les diminuer si le chiffre physiologique est atteint, ce qui nécessite la présence fréquente auprès du malade du médecin, ou du moins d'un aide intelligent. Cette nécessité d'une surveillance de tous les instants rend peu pratique, on en conviendra, l'emploi du médicament qui la crée.

Aussi serons-nous bref sur la question des indications thérapeutiques. Celles-ci se résument d'ailleurs en peu de mots : la kairine, n'ayant d'action que sur la température fébrile et non sur le processus morbide, sur l'ensemble de la maladie, ne pourra être mise en usage que dans les cas où l'hyperthermie présente une gravité telle qu'il faille sûrement et promptement l'enrayer.

Comme il fallait s'y attendre, la fièvre typhoïde a été la première maladie dans laquelle les expérimentateurs ont tenté l'emploi du nouveau médicament, comparativement avec les autres antipyrétiques. Les résultats obtenus, en Allemagne principalement, sont absolument contradictoires, les uns, avec Filehne, proclamant la supériorité de la kairine sur la quinine et les préparations salicylées, les autres la déclarant inférieure, même au seul point de vue de l'action antiputride, à ses aînés. Pour nous, nous avons assez insisté sur la courte durée de cette action mise en regard de sa rapidité et de son énergie, pour faire comprendre notre préférence en faveur de préparations plus faciles à manier. Mais, nous plaçant à un autre point de vue, nous rappellerons l'action désoxydante que la kairine exerce sur l'hémoglobine qu'elle détruit ou transforme en méthémoglobine, ainsi que la diminution du pouvoir absorbant des gaz par le sang : c'est par cette raréfaction de l'oxygène normalement absorbé et porté par les hématies au sein des tissus, qu'on explique la diminution d'oxydation de ceux-ci, et par suite l'abaissement de la température, l'excrétion de l'urée en moindre quantité, etc. Or, dans la dothiénentérie, le nombre des globules rouges du sang est moins élevé qu'à l'état normal, la quantité de l'hémoglobine est moins considérable, le pouvoir absorbant du sang pour l'oxygène est moins énergique : il nous paraît donc irrationnel et dangereux d'appliquer au traitement d'une maladie qui déter-

mine à la longue de pareils effets un médicament qui justement les exagère.

Nous pourrions en dire autant pour la tuberculose pulmonaire, maladie à processus éminemment dénutritif. Il faut ajouter comme contre-indication à l'emploi de la kairine dans cette affection, ainsi que dans la plupart de celles qui atteignent le poumon, l'altération que cet agent fait subir au rythme respiratoire : chez un malade déjà déprimé par la phthisie, des doses peu élevées peuvent être assez puissantes pour ajouter leurs effets dyspnéiques à ceux de la lésion initiale. Enfin, chez ce malade plus que chez tout autre, l'hypothermie est toujours à craindre, et avec elle les accidents graves de collapsus : c'en est assez pour montrer qu'ici la kairine est plus nuisible qu'utile.

Elle a été trouvée, au contraire, efficace et peu dangereuse dans la pneumonie par Hallopeau, Riess, Drasche, etc. : non pas qu'elle ait la moindre action salutaire sur la marche et la durée de la maladie, mais l'abaissement de la température, la diminution de la fréquence du pouls, l'atténuation de la dyspnée, etc., procurent au malade une sensation de bien-être, passagère, il est vrai, mais suffisante pour légitimer l'usage de la kairine. Nous n'y voyons pas, comme certains auteurs, une sorte de spécifique de la pneumonie, susceptible d'agir sur la lésion anatomique, mais seulement un agent capable d'améliorer les symptômes les plus pénibles que celle-ci entretient.

Comme l'antipyrine, la kairine est un antithermique, et non un antipériodique : c'est dire que les fièvres d'origine paludéenne, intermittentes ou rémittentes, ne sauraient être justiciables de ce médicament.

Faut-il encore citer le rhumatisme articulaire et cérébral, les fièvres éruptives et l'érysipèle de la face, la septicémie, les inflammations aiguës du péricarde et de la plèvre, et tant d'autres affections dans lesquelles la kairine a été essayée par les médecins allemands? Au milieu d'affirmations opposées, un fait ressort clairement : l'exagération de la température seule peut indiquer l'administration de la kairine et être améliorée par elle, mais passagèrement et non sans dangers, la maladie, quelle qu'elle soit, suivant son cours habituel.

Comme on le voit, la kairine peut être employée avec un très grand succès dans une foule de maladies. Malheureusement, la rapidité et l'énergie de son action sont contre-balancées par des inconvénients, tels que difficultés dans son administration, phénomènes consécutifs pénibles ou dangereux, qui ont déjà considérablement restreint son emploi, et qui l'empêcheront définitivement, croyons-nous, de prendre parmi les antifébriles le rang auquel l'avaient placé ses premiers promoteurs.

Doses, formules. — La kairine peut s'administrer soit par voie stomacale,

soit à l'aide d'injections hypodermiques. La voie stomacale paraît être la meilleure pour l'administration de la kairine, qu'on fait prendre de préférence en poudre enveloppée de pain azyme pour en masquer sa saveur amère et salée : il est bon d'ingérer immédiatement après le médicament une petite quantité de tisane pour prévenir l'irritation des muqueuses de la partie supérieure du tube digestif.

La voie hypodermique, utilisée par Queirolo et Murri, paraît un mode d'administration difficile à employer chez l'homme, si l'on en juge par ce qui se passe chez les animaux, où les injections sous-cutanées ont donné lieu à des abcès au niveau des points injectés. Pourtant, d'après Queirolo, l'administration par voie hypodermique est exempte d'accident local, comme d'inconvénient général; elle exige de moindres doses que la voie stomacale et donne un abaissement de température plus rapide, plus durable et moins prononcé.

Filehne recommande d'employer de préférence à la kairine méthylique la kairine éthylique (kairine E ou oxyhydroéthylquinoléine), qui aurait une action moins énergique, ce qui forcerait à en donner un tiers ou une moitié en plus, mais dont les effets, plus lents à se produire, se prolongeraient aussi davantage, ce qui obvierait en partie à l'inconvénient précédemment signalé.

Les doses moyennes et assez souvent renouvelées sont préférables aux doses massives : mieux vaut donner 50 centigrammes toutes les heures, jusqu'à ce que la température soit à 38°, puis entretenir l'action antithermique par des prises de 30 à 50 centigrammes, que de donner en une fois $1^{gr}50$, 2, 3 grammes et plus, ainsi que l'a fait Riess, qui a parfois observé de graves accidents de collapsus. Aux malades débilités, aux femmes, aux enfants, 25 centigrammes par heure suffisent.

Ce mode d'emploi force à prendre la température du malade toutes les deux heures, même la nuit, si l'on veut par de nouvelles doses prévenir une nouvelle ascension de la température.

Cachets.

Kairine.	$2^{gr}50$
Sucre	$2^{gr}50$

Mélanger avec soin et faire des cachets de 25 centigrammes.

Dose 1 à 2 toutes les heures jusqu'à ce que la température soit abaissée au niveau normal.

Élixir.

Kairine.	$2^{gr}50$
Sirop d'écorces d'oranges. . .	30 grammes.
Eau distillée	125 —

Chaque cuillerée contient 25 centigrammes de kairine.

Solution.

Kairine.	5 grammes.
Eau distillée	20 —

Chaque centimètre cube renferme 25 centigrammes de kairine.

Effets toxiques. — Suivant les doses, la kairine agit avec plus ou moins d'intensité sur l'organisme. Lorsqu'elle est assez élevée, elle détermine les symptômes suivants : cyanose très prononcée de la langue et des lèvres. Les vaisseaux très dilatés prennent une teinte violacée. L'animal kairiné fait de nombreux mouvements d'inspiration semblables à ceux d'un chien qui asphyxie. Au bout d'un certain temps, l'animal meurt. On trouve à l'autopsie les poumons ratatinés et bleuâtres, les vaisseaux de l'intestin violacés, la rate cyanosée; le sang est brun et verdâtre, il se coagule très facilement.

KAIROLINE.

La kairoline est le sulfate de tétrahydrométhylquinoléine qui dérive de la quinoléine. En traitant la tétrahydroquinoléine par l'éther méthyliodhydrique, on obtient la tétrahydrométhylquinoléine sous forme de liquide huileux distillant à 242°. Cette base se combine aux acides et forme des sels cristallisant difficilement. Cependant son sulfate (ou kairoline) se dépose lentement dans l'alcool absolu en aiguilles, dont la déliquescence, la saveur acre et désagréable constitue une infériorité réelle sur la kairine pour l'emploi thérapeutique.

Action de la kairoline. — La kairoline est apyrétique. A la dose de $1^{gr}50$ à 2 grammes, elle détermine une apyrexie dont la durée se prolonge souvent six heures, après lesquelles la réascension de la température se fait lentement et non d'une manière brusque.

LABURNINE.

Les graines non mûres et les gousses du *Cytisus laburnum*, faux ébénier, fournissent cet alcaloïde. Il est cristallisé en gros prismes rhomboïdaux. Il est soluble dans l'eau, beaucoup moins soluble dans l'alcool absolu, presque

insoluble dans l'éther. Soumis à l'action de la chaleur, il perd de l'eau à 100°. Il forme des sels doubles avec le chlorure d'or et de platine.

Extraction. — On traite l'extrait aqueux des graines non mûres et des gousses du cytise par l'acide phosphomolybdique après avoir séparé le précipité que fournit le sous-acétate de plomb et chassé le plomb par l'hydrogène sulfuré. On neutralise le précipité phosphomolybdique avec du carbonate de chaux. On reprend par l'alcool, on filtre, on évapore ; la base reste au fond de la capsule en croûtes cristallines dures.

LANTANINE.

La lantanine a été découverte par Negrete ; elle existe dans la *Jerba sagrata*, famille des verbénées.

C'est un corps blanc pulvérulent, d'une très grande amertume, donnant avec les réactifs tous les caractères des alcaloïdes, neutralisant les acides et formant des sels avec eux.

Action physiologique. – D'après le Dr Buiza, cette substance, comme la quinine, a une action modératrice sur la circulation ; elle ralentit la nutrition et, en même temps, abaisse la température.

Effets thérapeutiques. — Les fièvres intermittentes rebelles au sulfate de quinine ont, d'après le même praticien, cédé à l'action de 2 grammes de lantanine. Pour abaisser la température dans les états fébriles, on l'emploie à la dose de 1 à 2 grammes en vingt-quatre heures. Dans les fièvres intermittentes, on doit l'administrer immédiatement après l'accès. L'accès suivant manquera 95 fois sur 100.

Les estomacs les plus faibles peuvent tolérer la lantanine.

LANTHOPINE.

La lanthopine est un des alcaloïdes retirée par Hesse des eaux mères provenant de l'extraction de la morphine et de la codéine.

Propriétés physiques et chimiques. — La lanthopine forme une poudre cristalline composée de prismes microscopiques ; elle est incolore ; elle n'a pas de saveur. A peine soluble dans l'alcool et le chloroforme, elle se dissout très difficilement dans l'éther et dans la benzine. Lorsqu'on la chauffe, elle brunit vers 190° et fond à 200°. Sa réaction est alcaline. L'acide acétique ne la dissout que difficilement. Elle se dissout dans la potasse et l'eau de chaux, mais non dans l'ammoniaque. Ainsi une dissolution potassique de cet alcaloïde précipite par addition de chlorure d'ammonium. L'acide nitrique rési-

nifie ce corps, puis donne une solution blonde. L'acide sulfurique concentré le dissout sans coloration ; à 150° la solution brunit. Le perchlorure de fer ne le colore pas en bleu, caractère qui le distingue de la morphine. Lorsqu'on le chauffe avec de l'acide sulfurique, il se transforme en une résine rouge et l'acide se colore en violet.

L'action de l'acide sulfurique place la lanthopine à côté de la narcéine.

La lanthopine forme avec les acides des sels cristallisables; ils peuvent se séparer à l'état gélatineux. On connait :

Le *chlorhydrate* qui se présente en masse gélatineuse formée de petits cristaux minces et revêt par dessiccation l'aspect d'une masse cornée qui se gonfle dans l'eau pour se dissoudre ensuite. L'eau bouillante le décompose en mettant une partie de la base en liberté;

Le *chloroplatinate* formant une poudre cristalline jaune citron, insoluble dans l'eau et dans l'alcool ;

L'*iodhydrate* en masse gélatineuse;

Le *sulfate* qui cristallise en aigrettes très fines;

Le *tartrate* acide en prismes longs et minces, très solubles dans l'eau et l'alcool.

Préparation. — Les eaux mères de la préparation de la morphine et de la codéine agitées avec de l'éther lui abandonnent l'ensemble des alcaloïdes qu'elles retiennent. Les uns sont solubles, les autres insolubles dans les alcalis. La lanthopine se trouve dans la partie soluble des alcalis.

Cette solution alcaline est sursaturée par l'acide chlorhydrique et précipitée immédiatement par l'ammoniaque, ce qui sépare la plus grande partie de la méconidine.

La liqueur alcaline non filtrée est agitée avec du chloroforme qu'on décante. Ce chloroforme est ensuite débarrassé par l'acide acétique des produits qu'il a dissous, et l'ammoniaque, par neutralisation exacte, en précipite la lanthopine d'abord rougeâtre et résineuse, puis bientôt cristalline.

La lanthopine est traitée par l'alcool, puis par l'acide chlorhydrique étendu et la solution est précipitée par le chlorure de sodium.

Le chlorhydrate décomposé par l'ammoniaque abandonne la lanthopine, dont on détermine la cristallisation dans le chloroforme.

LAPPINE.

Trimple et Macfarland ont donné ce nom au principe basique qui existe dans les fruits de bardane (*arctium Lappa*, synanthérées). Ce principe donne avec les réactifs les caractères propres aux alcaloïdes, il dégage de l'ammoniaque quand on le chauffe avec une solution de potasse caustique.

LAUDANINE $C^{40}H^{25}AzO^{8}$.

Propriétés chimiques et physiques. — Cette base, qui est retirée de l'opium, cristallise très facilement; elle se présente sous la forme de prismes hexagonaux à sommets en pyramide et groupés en étoiles; elle se dissout facilement dans la benzine, le chloroforme et l'alcool bouillant; elle est très peu soluble dans l'éther. L'alcool froid n'en dissout que le 1/540 de son poids. Soumise à l'action de la chaleur, elle fond à 165° et ne peut être sublimée. Elle possède une saveur amère. La potasse et l'ammoniaque la précipitent de ses dissolutions sous forme d'un précipité floconneux qui ne tarde pas à prendre une apparence cristalline; elle est soluble dans un excès de précipitant. Le chloroforme l'enlève facilement de ses solutions alcalines. Le perchlorure de fer la colore en vert émeraude, l'acide nitrique concentré en rouge orangé, l'acide sulfurique en rose, mais si l'on élève la température du dernier mélange, la nuance passe au violet foncé. L'acide sulfurique additionné d'oxyde de fer donne une couleur rose. Avec la potasse, elle forme une combinaison qui se présente en houppes formées de cristaux aiguillés. Sa réaction est alcaline : elle forme avec les acides des sels qui sont amers et cristallisent facilement. Les principaux qui ont été étudiés par Hesse sont :

L'*acétate*, qui cristallise en petites aiguilles blanches, très solubles dans l'eau ;

Le *chlorhydrate*, qui se présente sous forme de masses mamelonnées; il est très soluble dans l'eau et se dissout très difficilement dans le chlorure de sodium;

L'*iodhydrate*, qui a l'aspect d'une poudre cristalline, très peu soluble dans l'eau et insoluble dans la solution d'iodure de potassium ;

Le *sulfate*, qui forme de petits prismes contenant 4 molécules d'eau. Il est soluble dans l'eau, mais presque insoluble dans ce liquide lorsqu'il est additionné d'un peu d'alcool.

Préparation. — On traite une solution aqueuse d'opium soit par la chaux, soit par le carbonate de soude. On agite avec de l'éther. La solution éthérée est reprise par l'acide acétique étendu; cet acide séparé de l'éther est neutralisé par l'ammoniaque, ce qui amène la précipitation de la lanthopine. Après filtration, on ajoute un excès d'ammoniaque qui précipite la codamine impure et la laudanine. Ces substances étant en solution dans l'éther, la solution éthérée abandonne d'abord des cristaux de laudanine. La laudanine ainsi séparée est dissoute dans l'acide acétique et la solution est précipitée par la soude. La cryptopine qui peut accompagner la laudanine précipite. La liqueur alcaline, obtenue par filtration, est précipitée en ajoutant du chlo-

rure d'ammonium ; on redissout le précipité dans l'acide acétique et on ajoute de l'iodure de potassium ; le sel de laudanine alors formé est décomposé par l'ammoniaque. On détermine enfin la cristallisation de la base au sein de l'alcool aqueux et bouillant.

Action physiologique et toxique de la laudanine. — L'action de ce corps sur l'organisme a été étudiée par Falck, qui s'est servi dans ses expériences du chlorhydrate de laudanine.

Falck a fait des injections sous-cutanées de chlorhydrate de laudanine sur 24 animaux, dont 1 chien, 6 chats et 17 lapins. La dose absolue la plus forte a été de 30 centigrammes chez le chien, tandis que la dose relative la plus forte était de 15 centigrammes par kilogramme du poids du corps. Après des accidents convulsifs plus ou moins prononcés, généralement accompagnés d'un tremblement de tout le corps, de dilatation pupillaire et d'évacuations alvines et urinaires, l'animal succombait au bout d'un temps variable. La rapidité de la mort n'a pas toujours été en rapport avec la dose. Trois lapins ont survécu à l'intoxication. La dose qui leur avait été administrée était inférieure à $0^{gr}0225$ par kilogramme du poids de l'animal. Au-dessous de $0^{gr}25$ par kilogramme du poids du corps, la laudanine paraît toujours mortelle, aussi bien chez le chien et le chat que chez le lapin.

Il résulte d'expériences comparatives que la laudanine est inférieure comme pouvoir toxique à la thébaïne dont la dose léthale minimum est de $0^{gr}015$ par kilogramme du poids de l'animal.

Les phénomènes produits par l'injection de laudanine sont divisés en deux périodes : la période prodromale et la période convulsive. La première période est toujours la plus longue. Dans neuf cas, elle a dépassé 90 p. c. de la durée totale et, dans quatre cas, elle a dépassé 80 p. c.

Chez les trois lapins qui ont reçu des doses trop faibles pour amener la mort, on a constaté d'abord une accélération des mouvements respiratoires, puis, la dose ayant augmenté, cette accélération amena de l'anhélation ; les oreilles s'injectèrent et l'animal éprouva un tremblement et des secousses convulsives. Ces symptômes sont analogues aux effets de la strychnine.

Chez les animaux qui ont succombé, la première période se composait de gêne respiratoire, mouvement de la langue, flux salivaire, augmentation de la soif, excrétion urinaire et, plus souvent, évacuations alvines, dilatation et parfois contraction des pupilles et injection des oreilles. Un seul animal a présenté du trismus. La plupart avaient des tremblements convulsifs et des soubresauts.

Dans la deuxième période, on observe des convulsions tétaniques sous toutes les formes. La respiration est de plus en plus gênée ; mais elle reprend

le rythme normal pendant la mort apparente, qui est suivie de près par la mort réelle. La principale action de la laudanine paraît s'exercer sur les centres nerveux, et principalement sur les centres respiratoires, comme le font la strychnine et la brucine.

LAUDANOSINE $C^{42}H^{27}AzO^{8}$.

La laudanosine a été isolée par Hesse. Les connaissances qu'on possède sur cette base sont dues à ce savant.

Propriétés. — La laudanosine cristallise dans la benzine en aiguilles prismatiques, fusibles à 89° et se décomposant à 110°.

Elle est à réaction franchement alcaline. Elle est soluble dans la benzine bouillante ou la ligroïne, très soluble dans l'alcool et le chloroforme, soluble dans l'éther (1 partie à 16° dans 19 parties 3). Elle est insoluble dans l'eau et dans les alcalis.

Le perchlorure de fer ne la colore pas, l'acide sulfurique la colore en rouge brun ; à 150° cette teinte passe au vert et, enfin, au violet sale.

La base est très amère, et les sels le sont aussi.

Elle se combine aux acides et forme des sels. Hesse a préparé les suivants :

Le *chloroplatinate* amorphe de couleur jaune, insoluble dans l'eau.

L'*iodhydrate* en petits prismes très difficilement solubles dans l'eau froide et solubles dans l'alcool.

L'*oxalate acide* en prismes très solubles dans l'eau.

Préparation. — On sépare cette base de la thébaïne et de la cryptopine en profitant de sa plus grande solubilité dans l'éther. Elle est purifiée par dissolution dans l'acide acétique, précipitation par l'iodure de potassium, et décomposition du sel précipité par l'ammoniaque.

On fait cristalliser la laudanosine dans l'alcool ou la benzine.

LÉPIDINE $C^{20}H^{9}Az$.

Greville Williams a donné le nom de lépidine à une base contenue dans la quinoléine brute, qui résulte de l'action de la potasse caustique sur plusieurs alcaloïdes, notamment sur la cinchonine. On l'isole par un grand nombre de distillations fractionnées, dans la partie bouillant au-dessus de 200°, de manière à recueillir ce qui passe à 265-270° (non corr.) ; on achève la purification en passant par le chloroplatinate. Williams admet dans les huiles lourdes du goudron de houille l'existence d'une base isomérique, l'*iridoline*.

Œschner de Coninck a étudié les produits qu'on retire de la quinoléine brute, provenant de la cinchonine et de la brucine, passant à 255-260°, 260-266°, 266-272°.

Le premier présente un point d'arrêt marqué à 257-259°; il est maximum dans celui qui provient de la brucine, minimum dans celui de la cinchonine; il ne se solidifie pas dans un mélange réfrigérant.

Le second présente un point d'arrêt à 269-270°, maximum avec celui qui dérive de la cinchonine, minimum avec celui de la brucine. Il se solidifie dans un mélange de glace et de sel marin. Dans les deux cas, la composition du liquide est celle de la lépidine.

Il est donc probable qu'il existe des lépidines isomériques dans les quinoléines brutes dérivées de la cinchonine et de la brucine, celle dont le point d'ébullition est le moins élevé étant identique avec l'iridoline du goudron de houille. Toutefois, de nouvelles recherches sont nécessaires pour établir définitivement l'existence de cette dernière base.

Propriétés chimiques et physiques. — La lépidine est un liquide oléagineux distillant entre 266 et 271°. Une petite quantité s'altère pendant la distillation et fournit du pyrrol et du carbonate d'ammoniaque. Greville Williams a réalisé la transformation polymérique de la lépidine en traitant cette base par le sodium. La polymérisation paraît s'effectuer le plus facilement lorsqu'on chauffe cette base, non plus avec le sodium, mais avec l'amalgame de sodium à 10 p. c., suivant la méthode indiquée par Anderson pour les bases pyridiques. Ce produit de polymérisation qui constitue la dilépidine se présente en masse solide cristalline. Son azotate forme des cristaux rouges.

Lorsqu'on attaque la lépidine par un mélange d'acide sulfurique et d'acide nitrique fumant, il se fait de la mononitrolépidine, mais ce dérivé est ordinairement accompagné d'un peu de nitroquinoléine (Kœnigs).

Réduite par l'étain et l'acide chlorhydrique, cette nitrolépidine fournit l'*amidolépidine*. Cette base cristalline fond à 71-74° et distille avec la vapeur d'eau; son soluté aqueux est troublé par la soude, et sa solution sulfurique est colorée en rouge par le bichromate de potassium.

Lorsqu'on chauffe la lépidine avec l'iodure d'amyle à 100°, on obtient l'iodure d'amyl-lépidylammonium. Cet iodure soumis à l'action de la chaleur avec la potasse ou avec de l'ammoniaque ne donne pas l'amyl-lépidine, mais une belle matière colorante bleue nommée iodure de pélamine.

L'iodure de pélamine n'est pas le seul corps qui résulte de l'action de l'iodure d'amyle sur la lépidine. Lorsqu'on prolonge la réaction, il se forme une masse brune, sirupeuse, qui se solidifie par le refroidissement; après plusieurs

lavages pour enlever l'iodure d'amyl-lépidylammonium, il reste un résidu insoluble, qui fournit par ébullition avec la potasse une base huileuse, véritable diamine à laquelle on a donné le nom de lépamine.

La pélamine bout à 275°; son odeur rappelle celle des amines amyliques, elle contient les éléments de la diamylamine et de la lépidine.

Elle se dissout dans l'acide sulfurique concentré, avec une coloration rouge, et l'eau précipite un liquide huileux de cette dissolution.

La lépidine forme des sels avec les acides.

L'*azotate* est en prismes fins et durs, inaltérables à l'air.

Le *chlorhydrate* est en petites aiguilles incolores, qui ne fondent pas encore à 100°. Il donne avec le chlorure de cadmium une combinaison cristallisée.

Le *chloroplatinate* cristallise en belles aiguilles d'un rouge orangé insolubles dans l'alcool.

Le *sulfate acide* cristallise en aiguilles.

Préparation. — La lépidine est contenue dans la quinoléine brute qui résulte de l'action de la potasse sur la cinchonine et plusieurs autres alcaloïdes.

Pour isoler cette base, on soumet à la distillation la quinoléine brute préparée d'après une méthode qui sera indiquée à l'article quinoléine. La partie passant avant 200° est composée principalement de lutidine et de collidine. La partie bouillant au-dessus de 200° renferme la quinoléine et ses homologues, notamment la lépidine. Par un grand nombre de rectifications, on arrive à isoler cette dernière. On la purifie complètement par cristallisation de son chloroplatinate.

LEUCINE $C^{12}H^{13}AzO^{4}$.

La leucine a été découverte par Proust en 1819. Elle a été étudiée, tant au point de vue de sa formation que de ses propriétés, par un grand nombre de chimistes, parmi lesquels nous citerons : Braconnot, Hinterberger, Erlenmeyer et Schoffer, Schlonberger, Städeler, Ritthausen, Schunck, Limpricht, Kohler, Schwaert, Hüfner, Ljoubavine, Elissafow, Bopp, Cahours, etc.

La leucine est très répandue dans le règne animal; quelques classes d'animaux seulement (helminthes) n'en renferment pas. D'autres, au contraire, en sont très riches (crustacées, insectes, araignées); elle apparaît ici comme un produit constant de la destruction des matières albuminoïdes, car elle est souvent accompagnée de tyrosine, de taurine, d'inosite, d'urée, d'acide

urique, de créatine, etc. Elle se trouve distribuée inégalement dans les différentes parties de l'organisme. On l'a trouvée dans la rate, dans les reins, dans le pancréas, dans les glandes salivaires, les ganglions lymphatiques, la glande thyroïde, dans le thymus du veau. Le foie sain (suivant quelques chimistes), le foie affecté de certaines maladies seulement, renferment de la leucine. Dans certaines maladies, on l'a trouvée dans l'urine, dans le cerveau d'un individu mort d'une atrophie aiguë du foie ; elle existe dans le tissu des poumons, dans le cerveau du bœuf, dans le pus, dans l'intestin et l'estomac des nymphes de papillons ; dans l'*agaricus muscarius*, elle accompagne la névrine et la muscarine.

La leucine cristallise dans l'alcool en lamelles incolores, nacrées, douces au toucher, plus légères que l'eau. Elle exige 27 parties d'eau froide pour se dissoudre, 658 parties d'alcool à 95° (Mulder), 1,040 parties d'alcool à 96°3 et 800 parties d'alcool bouillant à 98° (Zollikofer). L'acide acétique, et même l'acétate de potassium, augmentent cette solubilité dans l'eau et dans l'alcool. Elle est insoluble dans l'éther.

Elle fond à 170° et se sublime à cette température, en donnant un produit floconneux. (Mulder.) A 180°, elle jaunit, et l'on recueille à la distillation un liquide qui cristallise par le refroidissement, tandis qu'il reste dans la cornue une masse brune, résineuse. La solution alcoolique du liquide distillé est alcaline; elle dégage par l'acide chlorhydrique de l'acide carbonique et laisse à l'évaporation des cristaux de chlorhydrate d'amylamine.

Chauffée pendant dix heures avec une solution concentrée d'acide iodhydrique, elle fixe de l'hydrogène et se dédouble en ammoniaque et en acide caproïque.

Avec l'iodure d'éthyle, on obtient le dérivé éthylé, comme on devait s'y attendre.

Chauffée vers 220°, dans un courant de gaz chlorhydrique, elle perd une molécule d'eau et se convertit en leucinimide, corps qui représente un nitrile leucique et qui cristallise en fines aiguilles sublimables. Il y a en même temps formation de sel ammoniac et de chlorhydrate d'amylamine.

Au contact de l'anhydride sulfurique, la leucine donne un liquide brun, visqueux, qui dégage à 100° de l'acide carbonique et de l'acide sulfureux ; en ajoutant alors de l'eau et en distillant, on recueille de l'aldéhyde valérique.

Une solution alcaline de leucine, soumise à l'action oxydante de l'ozone, engendre d'abord de l'aldéhyde valérique, de l'ammoniaque et de l'acide cyanique; finalement, le soluté contient de l'acide carbonique et des acides gras, notamment de l'acide butyrique (Gorup-Bezanez).

Mise en suspension dans l'eau et traitée par un courant de chlore, la leu-

cine dégage de l'acide carbonique, il se forme du valéronitrile, du valéronitrile chloré et du chlorhydrate de leucine ; si l'on opère dans une solution alcaline, il y a formation d'acide carbonique, d'acide valérique, de chlorure de cyanogène et de valéronitrile ; dans la première phase de l'opération, on observe la formation d'acide leucique.

L'acide nitreux convertit la leucine en azote, eau et acide leucique.

Lorsqu'on la distille avec un mélange d'acide sulfurique étendu et de peroxyde de manganèse, elle se scinde en valéronitrile et en acide carbonique.

Si l'acide est plus concentré, on obtient de l'acide valérique et de l'ammoniaque.

Distillée avec de l'eau seulement et de l'oxyde pur de plomb, elle ne donne que des traces de valéronitrile et beaucoup de butyraldéhyde combiné à l'ammoniaque. Avec le permanganate de potasse, il y a oxydation, formation d'acide valérique, d'acide oxalique et d'ammoniaque.

La potasse dissout aisément la leucine ; avec la potasse en fusion, il y a production de valérate de potassium, dégagement d'ammoniaque et d'hydrogène.

La leucine se colore en rouge intense en présence du perchlorure de fer ; additionnée d'une goutte de phénol, elle donne une solution qui se colore en bleu intense au contact d'un peu d'hypochlorite de sodium. La leucine se décompose lentement en solution aqueuse. En présence d'un peu de fibrine, la décomposition est plus rapide. Il se produit de l'acide valérique et de l'ammoniaque.

La leucine se dissout aisément dans les acides étendus en produisant des combinaisons.

L'*azotate* est en aiguilles incolores.

Le *chlorhydrate* est cristallisé, il est très soluble.

Le *sulfate* s'obtient à l'état critallisé lorsqu'on ajoute de l'alcool absolu à la solution de leucine dans l'acide sulfurique évaporée à consistance de sirop.

La leucine se combine avec les azotates métalliques ; l'azotate de leucine et de calcium forme des mamelons contenant de l'eau de cristallisation.

L'azotate de leucine et de magnésium est en petits cristaux grenus. Avec le nitrate d'argent, elle forme un sel cristallisable.

L'oxyde de cuivre récemment précipité se dissout facilement dans la solution de leucine avec coloration bleue. La solution concentrée dépose des grains ou des lamelles de la couleur du sulfate de cuivre. Lorsqu'on fait bouillir la leucine avec un excès d'oxyde de cuivre, on obtient une combinaison insoluble. Il paraît exister plusieurs combinaisons de la leucine avec

l'oxyde de plomb. On obtient l'une d'elles lorsqu'on ajoute à une solution bouillante de leucine, de l'acétate de plomb et de l'ammoniaque; ce sont des lamelles nacrées dont la composition n'est pas constante.

Formation. — Elle prend naissance dans l'action hydratante des alcalis et des acides sur les matières albuminoïdes, la gélatine, la corne, les tendons, etc. ; on la rencontre parmi les nombreux dérivés qui résultent de la décomposition putride des matières animales ; on a vu plus haut qu'elle existe dans plusieurs tissus, le foie, la rate, les poumons, etc.

Limpricht l'a obtenue synthétiquement en faisant réagir l'acide chlorhydrique sur un mélange d'acide cyanhydrique et de valéral.

D'après Köhler, il se forme d'abord une base, $C^{36}H^{33}Az^{5}$, qui se dédouble par l'eau en leucine et en ammoniaque.

D'après Kühne, le suc pancréatique dédouble la fibrine en peptone, leucine, tyrosine et autres produits.

Traitée par l'oxyde de plomb ou mieux d'argent, la thialdine se convertit en leucine, tandis qu'il se forme un sulfure métallique. (Gössmann.) Toutefois, Hofmann prétend que dans ce cas il ne se forme pas de leucine, mais que la totalité de l'azote se dégage à l'état d'ammoniaque.

De son côté, Hüfner a obtenu de la leucine en chauffant de l'acide caproïque de fermentation, vers 140°, avec du brome, et en traitant à 120-130° l'acide bromé formé par l'ammoniaque.

Ainsi obtenue, cette leucine est identique à celle de Limpricht et avec celle qui dérive des matières albuminoïdes. (Hüfner.)

Toutefois, d'après Elissafow, la leucine synthétique d'Hüfner ne serait pas identique avec la leucine naturelle, car les acides leuciques qui dérivent de ces deux corps ne sont pas identiques.

En fixant directement le cyanure d'ammonium sur l'aldéhyde valérique et en saponifiant le nitrile formé, Ljoubavine a obtenu un corps qui présente la composition de la leucine.

Les proportions de leucine fournies par les divers tissus sont très variables ; sous ce rapport, on peut établir quatre catégories :

1° Les tissus élastiques qui ne donnent guère que de la leucine de 35 à 45 p. c. mêlée à 25 centigrammes de tyrosine seulement ;

2° Les substances protéiques, d'origine animale ou végétale, qui donnent un mélange de leucine et de tyrosine : fibrine du sang, 2 p. c. de tyrosine, 14 p. c. de leucine; fibrine de la chair, 11 p. c. de tyrosine, 18 p. c. de leucine; albumine de l'œuf, 1 p. c. de tyrosine et 10 p. c. de leucine;

3° Les tissus gélatineux fournissent de la leucine et du glycocolle;

4° L'épidermose fournit en même temps que la leucine environ 4 p. c. de tyrosine (corne, 10 p. c. de leucine, 3.6 p. c. de tyrosine).

L'indican traité par les acides dilués fournit de la leucine à côté d'autres produits.

La leucine se produit encore dans la putréfaction du fromage, du gluten, et en général des matières animales en présence de l'eau.

Suivant Kühne, le suc pancréatique a la propriété de dédoubler la fibrine en peptone, leucine, tyrosine et matières extractives.

La leucine a été obtenue par synthèse par l'action des acides chlorhydrique et cyanhydrique sur le valérylure d'ammonium. Récemment, Hüfner a préparé la leucine en chauffant l'acide caproïque de fermentation avec du brome à 140° et en traitant l'acide bromocaproïque formé par l'ammoniaque aqueuse à 120 ou 130°. Le contenu des tubes cristallise après l'avoir traité par l'oxyde de plomb et par l'hydrogène sulfuré, on l'évapore ; il se dépose des cristaux de leucine.

Préparation. — Braconnot conseille de hacher la chair musculaire du bœuf, de la laver à grande eau, d'exprimer et de traiter la masse au bain-marie par son poids d'acide sulfurique ; on sépare par le refroidissement, on étend d'eau et l'on fait bouillir le tout pendant neuf heures environ, avec la précaution d'ajouter de l'eau de temps en temps. On sature avec la craie, on filtre et l'on obtient à l'évaporation un extrait, qu'on épuise à l'ébullition avec de l'alcool à 80° : les liqueurs alcooliques laissent déposer de la leucine par le refroidissement, sous forme d'un précipité blanc, pulvérulent (λευκος, blanc). La leucine, ainsi préparée, renferme sans doute un peu de glycocolle.

Hinterberger fait bouillir, pendant trente-six heures, 1 partie de rognures de corne de bœuf avec 4 parties d'acide sulfurique et 12 parties d'eau, ajoute de l'eau de temps en temps, sursature par un lait de chaux et fait bouillir de nouveau pendant vingt-quatre heures. Il passe à travers un linge, ajoute à la liqueur filtrée un peu d'acide sulfurique et filtre de nouveau : à l'évaporation, il se dépose d'abord de la tyrosine, puis de la leucine. On comprime les cristaux, on les lave à l'alcool absolu et on les fait cristalliser dans un peu d'eau, en mettant à part les premiers cristaux de tyrosine, qui se déposent tout d'abord. Le reste du produit est dissous dans l'eau chaude, digéré avec de l'oxyde de plomb et traité par l'hydrogène sulfuré ; on décolore par le noir lavé et l'on évapore.

Schwanert fait bouillir pendant vingt-quatre heures 1 partie de rognures de corne avec 2.5 parties d'acide sulfurique étendu de 3 parties d'eau ; il sature par la chaux, concentre légèrement et ajoute de l'acide oxalique, jusqu'à réaction acide; par concentration de la liqueur filtrée, il se dépose un mélange de tyrosine et de leucine, qu'on sépare comme ci-dessus.

Après l'addition d'acide oxalique et filtration, Waage ajoute du sulfate de

cuivre et traite la liqueur filtrée par un courant d'hydrogène sulfuré. Il obtient alors par évaporation de la leucine, qu'il purifie par cristallisation et par un traitement à l'oxyde de plomb.

On obtient un meilleur rendement, d'après Zollikofer, en faisant bouillir avec de l'acide acétique étendu le tissu jaune élastique qui constitue les ligaments du cou. On pétrit cette matière avec de l'eau chaude, on la dégraisse avec de l'éther, et on la fait bouillir pendant deux jours avec de l'acide sulfurique, étendu de une fois et demie son poids d'eau. Le liquide coloré est neutralisé par un lait de chaux et bouilli ; la liqueur est alors filtrée : par concentration, elle ne laisse déposer que de la leucine, qu'on purifie par cristallisation dans l'alcool bouillant.

Mulder fait bouillir l'albumine, la fibrine ou la gélatine avec de la potasse concentrée, neutralise par l'acide sulfurique, évapore et reprend par l'alcool.

Bopp chauffe dans un creuset 1 partie de matière albuminoïde (albumine, fibrine, caséine) avec 1 partie de potasse; dès que la matière fondue est devenue jaunâtre, il ajoute de l'eau, sature par l'acide chlorhydrique et filtre à chaud. Le liquide filtré laisse déposer des cristaux de tyrosine qu'on met à part. On évapore alors en consistance sirupeuse et l'on épuise le produit par de l'alcool concentré, qui laisse un résidu de leucine et de tyrosine. Toutefois, l'alcool dissout une certaine quantité de leucine qu'on peut retirer par évaporation, après avoir acidulé par l'acide sulfurique, tant qu'il se précipite du sulfate de potasse, et après avoir enlevé l'excès d'acide sulfurique par l'hydrate de plomb.

Le mélange de leucine et de tyrosine, constituant le résidu insoluble dans l'alcool, est repris par une quantité d'eau bouillante telle que la tyrosine se dépose presque complètement par le refroidissement; l'eau mère est traitée par l'oxyde de plomb, puis par l'hydrogène sulfuré; on l'évapore jusqu'à pellicule. La leucine qui se dépose est décolorée par le charbon et purifiée par plusieurs cristallisations. L'action de la potasse doit être assez énergique, car si l'on chauffe jusqu'à ce que le dégagement gazeux soit presque fini, on obtient de la leucine sensiblement privée de tyrosine.

On a aussi préparé la leucine en abandonnant à la putréfaction, pendant six semaines environ, dans un lieu chaud, de la fibrine, de l'albumine ou du fromage avec 50 parties d'eau environ. On fait ensuite bouillir le tout avec de la chaux, on précipite par l'acide sulfurique, et, après concentration, on ajoute de l'acétate de plomb. Le liquide filtré, débarrassé du plomb par l'hydrogène sulfuré, fournit à l'évaporation de la leucine, qu'on purifie comme ci-dessus.

Kühne conseille de faire digérer à 45°, pendant cinq à six heures, la

glande pancréatique d'un animal, mélangée de sable, avec 10 parties de fibrine du sang et 12 à 15 parties d'eau. On acidule avec de l'acide acétique, on fait bouillir, on filtre et l'on évapore en consistance sirupeuse.

Le résidu est repris par l'alcool fort, qui dissout la leucine et la tyrosine, puis on sépare les deux corps par cristallisation dans l'eau. Dans ces conditions, la fibrine fournit 9 p. c. de leucine et seulement 5.8 p. c. de tyrosine.

Enfin, on l'obtient encore en chauffant en vase clos l'albumine avec de l'hydrate de baryum, vers 150°, pendant quelques heures. (Schutzenberger.)

Lorsque la leucine renferme du soufre, on fait bouillir son soluté dans la potasse diluée, avec une solution d'oxyde de plomb dans la potasse, on sépare le sulfure de plomb formé, on neutralise par l'acide sulfurique et l'on évapore. L'alcool enlève la leucine au résidu. En répétant au besoin une seconde fois cette opération, le soufre est éliminé en totalité.

LEUCOLINE.

William Greville a retiré du goudron de houille une base qu'il a désignée sous le nom de *leucol* ou de *leucoline*, isomérique avec la quinoléine. Gerhardt a admis l'identité de ces bases et cette opinion a été finalement partagée par Hofmann.

Ayant préparé une grande quantité de leucoline et de quinoléine pures, Hoogewerff et van Dorp ont comparé leurs propriétés physiques et chimiques et leurs principaux sels. Ils ont démontré qu'elles fournissent le même acide quinoléique, qui appartient à la série des acides dicarbopyridiques, ce qui conduit à admettre l'identité des deux bases.

LEUCOMAINES.

Gautier a proposé de désigner sous ce nom tiré de λευχομα, blanc d'œuf, les bases organiques que l'on peut extraire des tissus de l'homme et des animaux vivants et qui se produisent durant la vie normale.

Les études et expériences de Liebreicht, G. Pouchet, A. Gautier, Bouchard, Paterno et Spica, Guareschi et Mosso ont démontré leur existence d'une manière péremptoire; Bouchard qui les a retirées des urines, dans les cas de maladies graves, spécialement de maladies infectieuses *(pneumonie infectieuse, fièvre typhoïde, ictère grave)*, pense que ces bases alcaloïdiques proviennent de la vie de microbes infectieux et des fermentations putrides de ceux qui restent toujours à l'état normal dans le tube digestif. Ils y produisent, pense-t-il, des leucomaïnes bientôt résorbées par les parois intestinales.

Tout en reconnaissant comme très probable ce dernier fait, qui peut avoir une grande importance dans les maladies infectieuses, telles que la fièvre typhoïde ou l'ictère grave, Gautier affirme que les leucomaïnes se forment dans tous les tissus durant leur vie normale et sont des produits nécessaires de la transformation des substances albuminoïdes. Pour lui, la production des leucomaïnes, dans l'économie normale, est un acte physiologique constant et nécessaire qui accompagne le dédoublement des albuminoïdes tout aussi bien que la formation de l'acide carbonique, de l'eau et de l'urée.

Les leucomaïnes se trouvent en petites proportions dans les urines normales, la salive physiologique, le suc musculaire, dans la soie, les venins des serpents, etc.

Propriétés chimiques et physiques. — Les leucomaïnes sont généralement cristallisées. Celles extraites de l'urine par le procédé G. Pouchet sont en cristaux fusiformes groupés en sphères irrégulières, solubles dans l'alcool faible, peu solubles dans l'alcool concentré, insolubles dans l'éther, à réaction faiblement alcaline et donnant des sels cristallisés.

Son chloroplatinate est constitué par des prismes orthorhombiques jaune d'or, déliquescents.

Les leucomaïnes retirées du tissu musculaire revêtent diverses formes cristallisées. Gautier a caractérisé de la manière suivante celles qu'il a isolées et auxquelles il a donné les noms de *xanthocréatine*, *crusocréatine*, *amphicréatine*, *pseudoxanthine*.

La xanthocréatine est une substance d'un jaune clair, cristallisant en paillettes minces, fragiles, comme micacées, formées de tables à peu près rectangulaires rappelant un peu celles de la cholestérine; elles glissent sous les doigts et donnent la sensation d'un corps gras.

Le goût de cette substance est légèrement amer. Lorsqu'on la dissout dans l'alcool bouillant, elle émet à chaud l'odeur d'acétanide, à froid et en quantité, elle a une légère odeur cadavérique. Ses cristaux sont très solubles dans l'eau même à froid, solubles à chaud dans l'alcool à 99° où ils cristallisent. Chauffée, elle dégage l'odeur de rôti, brunit, se carbonise partiellement en émettant de l'ammoniaque et de la méthylamine.

Elle bleuit très légèrement le papier rouge très sensible et rougit un peu le papier bleu. Par oxydation, elle donne de belles aiguilles blanches, soyeuses, ressemblant à la caféine. Elle se combine aux acides et forme des sels.

Le *chlorhydrate* est en aiguilles analogues à des plumes d'oie enchevêtrées.

Le *chloroplatinate* se présente sous forme de longs faisceaux; il est très soluble.

La *crusocréatine* forme des cristaux ayant la forme de pavés émoussés ou légèrement obliques. C'est une base nettement alcaline, légèrement amère. Elle donne un chlorhydrate soluble non déliquescent, formé d'un enchevêtrement de balais d'aiguilles et un chloroplatinate soluble s'associant en branches élégantes formées de pinceaux d'aiguilles déliées.

L'*amphicréatine* cristallise en forme de prismes obliques brillants à faces légèrement courbes; elle est presque dénuée de goût; à peine amère. C'est une base faible.

Le *chlorhydrate* est cristallisé, non déliquescent.

Le *chloroplatinate*, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, forme des tables losangiques.

La *pseudoxanthine* se présente sous la forme d'une poudre jaune soufre clair, formée de grains microscopiques hérissés de pointes cristalliques. Son chlorhydrate, qui est fort soluble, ressemble à s'y méprendre à celui d'hypoxanthine.

Brieger a extrait des moules vénéneuses une leucomaïne très toxique à laquelle il a donné le nom de *mytilotoxine*.

Procédés d'extraction. — On connaît trois procédés qui sont généralement suivis pour l'extraction des leucomaïnes dans les urines : le procédé Gautier, le procédé G. Pouchet, le procédé Bouchard.

Gautier a également donné un mode d'extraction des leucomaïnes dans les tissus musculaires.

Procédé Gautier. — Cinquante litres au moins sont soumis à la congélation successive; quand l'urée commence à se précipiter avec les glaçons, on précipite les eaux mères par l'acide oxalique. La liqueur privée de l'excès d'acide oxalique par le carbonate de baryum est évaporée dans le vide et le résidu repris par de l'alcool à 45°; la liqueur évaporée dans le vide, enfin additionnée de beaucoup d'alcool absolu, donne un précipité qui devient partiellement cristallisé. Ce précipité traité par le carbonate de sodium et agité successivement avec l'éther, le chloroforme et l'alcool amylique, fournit diverses leucomaïnes qui ont généralement l'odeur de seringa et d'aubépine des alcaloïdes putréfactifs.

Procédé G. Pouchet. — On précipite les alcaloïdes urinaires à l'état de tannates, puis on décompose ces sels par l'hydrate de plomb en présence d'alcool. L'évaporation des solutions alcooliques laisse une masse sirupeuse qu'on dialyse. La partie facilement dialysable évaporée de nouveau, reprise par l'alcool, encore évaporée et traitée par le carbonate de soude et les dissolvants appropriés, fournit la base dont il a été question plus haut.

Procédé Bouchard. — Les urines, dès qu'elles sont émises, sont alcalinisées

avec de la soude et aussitôt agitées avec de l'éther. Celui-ci est évaporé et le résidu est repris par l'acide sulfurique étendu qui dissout les leucomaïnes et laisse leur sulfate par évaporation de la partie soluble.

Mode d'extraction des leucomaïnes dans le tissu musculaire. — Méthode Gautier. — 50 kilogrammes de viande de bœuf sont mis à infuser dans 60 kilogrammes d'eau tiède additionnée de 25 centigrammes d'acide oxalique et de 2 centimètres cubes d'eau oxygénée par litre. Au bout de vingt-quatre heures, on porte à l'ébullition, on filtre au papier et on évapore les liquides dans le vide à 50°. Il reste un résidu visqueux brun jaunâtre, très acide, d'odeur agréable de rôti, qu'on reprend par de l'alcool à 99°. Celui-ci laisse un premier résidu épais brun très riche en sels minéraux. L'alcool étant complètement évaporé dans le vide, le résidu est de nouveau repris par de l'alcool à 99° chaud. On filtre et on laisse reposer vingt-quatre heures. Il se fait un dépôt d'un goût agréable de bouillon. On décante, on filtre, et dans la solution alcoolique qui reste on ajoute de l'éther à 65°, tant qu'il se forme un précipité. On attend encore vingt-quatre heures et on décante le liquide ambré clair qui surnage. On le distille d'abord au bain-marie, puis dans le vide ; il ne laisse qu'un faible résidu. On en extrait une minime quantité de bases à odeur d'aubépine ayant les caractères des ptomaïnes. Les bases importantes sont dans le précipité que l'éther forme dans la solution alcoolique, et dont nous avons parlé sous les noms de xanthocréatine, crusocréatine, amphicréatine et pseudoxanthine.

Action physiologique. — Les leucomaïnes sont en général des bases vénéneuses à un très haut degré ; elles possèdent une énergie toxique très considérable, stupéfiant, tétanisant et tuant les animaux à bref délai, avec le cœur en systole. Celles extraites des muscles par Gautier sont douées d'une action plus ou moins puissante sur les centres nerveux, produisant la somnolence, la fatigue, et quelques-unes les vomissements et la purgation à la façon des alcaloïdes des venins, mais moins actives que les alcaloïdes cadavériques. Les leucomaïnes retirées par le procédé Bouchard des urines, dans les cas de maladies graves et injectées aux animaux paraissent peu actives ; elles produisent la dilatation pupillaire avec une extrême accélération du pouls.

La leucomaïne retirée des moules vénéneuses et administrée en injections aux animaux, provoque la salivation, la diarrhée profuse, et jouit de propriétés curarisantes. On connaît une autre espèce de leucomaïne empoisonnant les animaux, qui sont comme cloués au sol et succombent après quelques mouvements convulsifs.

Rôle des leucomaïnes dans la genèse des maladies. — Gautier attribue

aux leucomaïnes un rôle important dans la genèse des maladies. Selon lui, lorsqu'elles s'accumulent dans le sang et que pour des raisons diverses la peau, les reins, le tube digestif ne les élimine plus, elles agissent sur les centres nerveux et donnent lieu à une série de phénomènes pathologiques qui se déroulent, se succèdent dans un ordre nécessaire, et dont l'ensemble contribue à former le tableau de chaque maladie.

Nous résistons à cette incessante auto-infection par deux mécanismes. L'élimination du toxique se fait par les urines et peut-être le tube digestif, et la destruction de ces poisons, par l'oxygène. L'élimination par les reins est évidente. Les expériences de Gautier, Bouchard et G. Pouchet ne laissent subsister aucun doute à cet égard. La destruction par l'oxygène repose sur des données certaines; elle constitue un moyen plus puissant peut-être que l'élimination pour que l'économie résiste à l'auto-infection. La plupart des leucomaïnes, en effet, sont fort oxydables, et c'est par l'influence vivifiante et sans cesse renouvelée de l'oxygène qu'elles se brûlent et disparaissent du moins en grande partie. Ainsi, à l'état normal, on ne retrouve qu'une mince proportion de leucomaïnes dans les urines. Elles ont été brûlées dans le torrent circulatoire et déjà peut-être dans les tissus.

Mais qu'une cause quelconque diminue l'accès de l'air jusqu'au sang, que la quantité d'hémoglobine décroisse comme dans la chlorose ou l'anémie, et que l'on introduise dans l'économie des substances entravant l'hématose, l'on voit aussitôt s'accumuler dans les tissus des substances azotées de la nature des leucomaïnes.

La connaissance de ces faits est d'une très grande importance en thérapeutique. C'est en quelque sorte la consécration du principe de l'action bienfaisante des agents qui excitent les fonctions des reins, de la peau et des muqueuses intestinales, et font supposer que tout ce qui active la respiration et l'hématose peut aider puissamment à la désinfection de l'économie.

Au point de vue toxicologique, les leucomaïnes ont un grand intérêt. Nous traiterons cette question lorsque nous parlerons des ptomaïnes. Nous renvoyons nos lecteurs à cet article où ils trouveront tous les renseignements qui concernent ces corps.

LOBELINE.

La lobeline a été découverte par Reinsch en 1843. Elle a été étudiée par Procter et William Bastick, qui ont reconnu qu'elle constitue le principe actif de la lobelie (*Lobelia inflata*, lobeliacées), qu'elle jouit de propriétés analogues et qu'elle possède une puissance d'action beaucoup plus grande.

Propriétés chimiques et physiques. — La lobeline est un alcaloïde huileux très épais, présentant la consistance du miel. Elle est un peu jaunâtre. Elle possède une odeur un peu aromatique qui rappelle celle de la plante à un faible degré. Cette odeur est exaltée par l'addition d'un peu d'ammoniaque; elle a une saveur piquante analogue à celle du tabac. L'eau la dissout aisément, l'alcool et l'éther encore plus facilement; elle se dissout également dans le chloroforme, le sulfure de carbone, la benzine et la ligroïne. L'éther est son meilleur dissolvant. Elle est volatile.

Les alcalis la décomposent facilement. Par ébullition avec les acides et les alcalis, elle donne du sucre; elle se résinifie à l'air.

Elle jouit d'une forte réaction alcaline. Elle forme des sels solubles et cristallisables avec les acides sulfurique, nitrique, chlorhydrique, et un sel soluble, mais incristallisable, avec l'acide acétique. La lobeline et ses sels sont précipités par le tannin, mais non par l'acide gallique.

Extraction. — On connaît deux procédés pour extraire la lobeline : 1° le procédé Procter; 2° le procédé William Bastick.

1° *Procédé Procter.* — On traite les semences avec de l'alcool acidulé au moyen de l'acide acétique. On évapore. L'extrait est trituré avec de la magnésie et de l'eau, et après une agitation répétée pendant quelques heures, on filtre. La liqueur tenant la lobeline en solution est reprise par l'éther et abandonnée à l'évaporation spontanée. On dissout le résidu dans l'eau et on ajoute un petit excès d'acide sulfurique. On fait bouillir avec du charbon animal, et on sature avec de la magnésie.

On filtre et on agite avec de l'éther, on décante et on laisse l'éther s'évaporer.

Le liquide restant est la lobeline;

2° *Procédé William Bastick.* — On fait macérer la plante contusée dans de l'alcool additionné d'acide sulfurique. On traite par la chaux caustique en poudre, et, après différents lavages, par une solution concentrée de carbonate de potasse. On traite alors par l'éther qui en s'évaporant laisse la lobeline.

Action physiologique. — Les docteurs Procter, Reinsch, Cothonne, William Bastick, Barailler, Ott, etc., ont étudié l'action de ce corps sur l'organisme.

Procter, après avoir introduit un grain de lobeline, dilué dans l'eau, dans l'estomac d'un chat, a vu cet animal tomber immédiatement dans un état de prostration avec privation des mouvements pendant une heure; il observa la dilatation des pupilles et constata que le rétablissement n'était pas complet après quinze heures. Il ne remarqua ni selles, ni vomissements.

Barailler, qui a fait de nombreuses expériences sur diverses personnes

saines, et principalement sur lui-même, divise en deux catégories les phénomènes que fait naître l'absorption de la lobeline. Parmi les premiers, il note : 1° la dysphagie ; 2° la constriction thoracique et laryngée, la gêne de la respiration ; 3° l'irrégularité des mouvements du cœur et du pouls et la diminution du nombre des pulsations ; 4° l'engourdissement cérébral, la céphalalgie, la tendance au sommeil, la dilatation des pupilles. Parmi les seconds, il range : 1° la fatigue musculaire ; 2° les troubles des fonctions digestives, telles que nausées, inappétence, coliques, diarrhées. Pour lui, la lobeline exerce une action manifeste sur le système nerveux, et principalement sur les actes du pneumo-gastrique, qui, sous son influence, sont pervertis et surtout exagérés.

Ott a répété les expériences de Barailler, et il a remarqué que, comme chez les animaux inférieurs, la lobeline augmente d'abord le nombre des respirations et la température ; elle réduit les battements du cœur qui dépassent ensuite le chiffre normal, puis tombent enfin à 9 pulsations au-dessous de ce chiffre. Comme Barailler, il a observé des nausées, vomissements, prostration, dilatation des pupilles avec tendance au sommeil.

Effets thérapeutiques. — L'emploi de la lobeline a été préconisé pour le traitement de nombreuses affections. On la recommande particulièrement contre l'asthme, les congestions pulmonaires, la phthisie, les pneumonies, le tétanos ; elle a été conseillée dans le croup, la coqueluche, l'angine couenneuse. On s'en est servi comme succédané du tabac dans la hernie étranglée.

Asthme. Dyspnée. — Les médecins américains et anglais ont les premiers mis en évidence l'efficacité de la lobeline contre l'asthme. Les docteurs Cuttler et Elliotson paraissent être les promoteurs de l'entrée de cette substance dans la matière médicale et la thérapeutique. Ils en ont retiré de très grands avantages dans plusieurs cas. Tott de Ribnitz en a introduit l'usage en Allemagne et s'applaudit des succès qu'il lui doit. Michea s'en est servi avec les meilleurs résultats. Barailler a fait avec elle de nombreuses expériences. Vivement impressionné par le tableau navrant que présentent les malheureux asthmatiques pendant leur accès, ayant dans maintes circonstances reconnu l'impuissance réelle des moyens proposés pour modérer ces accès, il eut recours à la lobeline, et dans presque tous les cas, il eut le bonheur de couper court à l'accès et de soulager rapidement les patients. Chez plusieurs malades, il a remarqué que l'usage habituel de la lobeline espaçait les accès, et ce qui peut compter comme un avantage inappréciable, il a vu ces accès devenir moins intenses et de moins longue durée. Dans l'asthme cardiaque, si les malades sont pris d'accès de suffocation, la lobeline, au dire de Fourrier, réussit presque toujours ; elle calme les accès et surtout éloigne

les crises. Grâce aux nombreux succès qu'on peut rapporter à son administration, on considère aujourd'hui la lobeline comme jouissant contre l'asthme de propriétés vraiment spécifiques.

L'action heureuse qu'elle possède a donné à Barailler l'idée qu'elle pourrait être utile contre les troubles de la respiration qui, sous le nom générique de dyspnée, sont occasionnés par diverses maladies des organes thoraciques.

Dans des cas très divers de dyspnée, elle a donné à ce praticien les résultats les plus heureux et souvent les plus inattendus.

Elle agit à la fois par son action directe sur l'appareil respiratoire et par l'hypercrisie muqueuse, ainsi que par le relâchement général qui résulte de l'état de nausées et de vomissements où le sujet se trouve plongé.

Congestions. — On rencontre parfois, dit le Dr Fourrier, des cas de congestion pulmonaire qu'il est impossible de rattacher à la congestion classique inflammatoire. Ces congestions, dont le caractère est des plus graves, débutent subitement et les symptômes sont immédiatement des plus alarmants. Les malades sont asphyxiés, le pouls, très fréquent, est à peine perceptible, dans toute l'étendue de la poitrine existent des râles sous-crépitants, fins ; mais cependant beaucoup moins fins que ceux que l'on observe dans la congestion active. Cette forme de congestion se rencontre assez souvent chez les vieillards. Le Dr Fourrier préconise contre elle la lobeline ; il n'a eu qu'à se louer de ses effets.

Phthisie, catarrhe, pneumonie. — La phthisie pulmonaire, dans ses dernières périodes, s'accompagne souvent de dyspnée s'exaspérant la nuit et augmentant les causes si multipliées de souffrance qui assaillent les malades ; calmer l'oppression, faciliter ainsi quelques heures d'un sommeil réparateur, est une indication importante qu'il faut se hâter de remplir. Dans ces cas, je n'ai jamais, dit le Dr Barailler, eu de reproches à faire à la lobeline ; elle a constamment modéré et même parfois calmé complètement la dyspnée, et, par suite, a déterminé un sentiment général de bien-être vivement apprécié par les malades.

La dyspnée est un symptôme fréquent, ajoute le Dr Barailler, de catarrhe pulmonaire chronique et principalement de cette forme que Laennec désigne sous le nom de catarrhe sec, où les accès d'oppression qui d'abord n'apparaissent qu'après les repas, se manifestent ensuite d'une manière continue et durent plusieurs jours. Cet état, que l'on observe surtout chez les personnes âgées, est promptement modéré par la lobeline.

A la fin des pneumonies, alors que tous les signes qui appartiennent à la phlegmasie des poumons se sont complètement dissipés, il n'est pas rare d'observer une dyspnée persistante ; dans ces cas, les mouvements respira-

toires sont très fréquents et très courts; il semble que la quantité d'air que l'inspiration introduit dans la poitrine trouve un obstacle à sa distribution dans les vésicules pulmonaires; cet état, qui parfois est très difficile à supporter par les malades et leur cause des inquiétudes et des angoisses qui entravent leur convalescence, a besoin d'être promptement combattu. La lobeline réussit parfaitement en cette circonstance. Le Dr Barailler, qui l'a employée un grand nombre de fois, la considère comme d'une efficacité souveraine.

On observe souvent chez les anémiques et les chlorotiques des essoufflements de la dyspnée au moindre exercice, symptômes ordinairement très prononcés chez les sujets qui présentent des troubles nerveux multiples. Dans ces cas, la lobeline est un excellent palliatif.

Tétanos. — La lobeline a été employée contre le tétanos. Plusieurs praticiens qui ont eu recours à elle sont d'accord pour reconnaître ses bons effets contre cette terrible affection. Le Dr Buttler, de Cleveland, rapporte trois cas bien caractérisés qui paraissent avoir été guéris par son usage. De ses observations il conclut que la lobeline qui, par son action nauséeuse et par ses propriétés contre-stimulantes et sudorifiques, peut servir à modérer la circulation, est un bon antispasmodique et doit éliminer le poison morbide encore indéterminé qui, selon lui, est la cause déterminante du tétanos.

Emploi externe. — En Allemagne et en Angleterre, la lobeline a été employée contre diverses maladies externes. On la recommande sous forme de fomentations dans le traitement des plaies douloureuses. Aux États-Unis, le Dr Livezey la préconise en injections contre la rigidité du col utérin pendant le travail de l'accouchement. Le Dr Brickell s'en est servi avec succès dans des cas semblables. De nombreux faits relatés dans les journaux de médecine de l'Amérique du Nord prouvent son efficacité à cet égard. Le Dr Eberle s'est bien trouvé de son administration en lavement dans un cas de hernie étranglée.

Doses, formules. — La lobeline constitue une substance d'une énergie peu commune. On doit surveiller avec attention l'emploi de ce médicament. Il est prudent de ne l'administrer qu'à faibles doses, qu'on augmentera suivant les besoins.

Pilules.

Lobeline	10 centigrammes.
Benzoate d'ammoniaque . . .	2 grammes.
Extrait de chiendent	Q s.
Poudre de guimauve	Q. s

Faire vingt pilules semblables.

Potion.

Lobeline	5 centigrammes.
Sirop d'écorces d'oranges amères.	30 grammes.
Eau.	120 —
Iodure de potassium	1 —

Une cuillerée à bouche toutes les heures. Suspendre, s'il survenait des symptômes de nausées.

Solution.

Lobeline	50 centigrammes.
Eau distillée	25 grammes.

Vingt gouttes contiennent deux centigrammes de lobeline.

Effets toxiques. — A doses un peu élevées, la lobeline provoque des vomissements violents reliés par des nausées incessantes et très pénibles, suivis parfois de purgation avec sueur copieuse et prostration extrême. Ces symptômes, ordinairement précédés d'étourdissements, de céphalalgie et de toux, sont accompagnés parfois de sensation de picotement dans tout le corps jusqu'aux extrémités des doigts et des orteils, de douleurs aiguës dans les voies urinaires pendant la miction. Des doses excessives amènent de semblables symptômes à un degré plus intense, et la mort précédée d'une horrible anxiété et de mouvements convulsifs.

Traitement. — Dès le début de l'empoisonnement, provoquer les vomissements, administrer ensuite de fortes doses d'infusion de café noir, donner des boissons adoucissantes ; appliquer des compresses froides sur la tête, pratiquer des frictions énergiques sur toutes les parties du corps, et particulièrement sur les membres.

Recherche du poison. — On peut suivre le procédé Stass. On ne connaît pas de réactions caractéristiques spéciales pour la lobeline.

LOPHINE $C^{21}H^{16}Az^{2}$.

Propriétés chimiques et physiques. — La lophine forme de jolies aiguilles soyeuses groupées en aigrettes. Elle est dépourvue de couleur, odeur et saveur ; elle est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther ; sa solution alcoolique présente la fluorescence des sels de quinine, mais à un moindre degré ; elle est sans action sur la lumière polarisée. En présence de potasse alcoolique, la lophine est lentement oxydée par l'oxygène de l'air. Cette réaction s'accompagne de la production d'une phosphorescence

blanche qui atteint son maximum à 65° et est alors très belle. Sous l'influence de la chaleur, elle fond à 265° et se solidifie à 260° en une masse cristallisée; elle peut se sublimer à 250° sans fondre et sans se décomposer. Elle distille sans décomposition sur la chaux iodée chauffée et n'est pas attaquée à 220° par l'acide iodhydrique et le phosphore.

Elle se combine directement au brome. Le produit dissous dans l'éther cristallise en beaux prismes jaunes à base rectangulaire.

Bouillie avec l'acide azotique, elle donne la nitrolophine, qui est jaune orangé, pulvérulente et cristallisée.

La lophine est une base faible. Sa réaction est légèrement alcaline. Ses sels sont solubles dans l'alcool, insolubles dans l'eau. Plusieurs perdent leur acide par des cristallisations répétées; tel est surtout le sulfate.

L'*azotate* est en paillettes fines, légères, sans éclat, solubles dans l'alcool et insolubles dans l'eau.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme de paillettes cristallines, lorsqu'on traite la lophine par l'alcool bouillant et l'acide chlorhydrique. Il se dépose en aiguilles transparentes lorsqu'on sature d'acide chlorhydrique une solution alcoolique de lophine sursaturée à chaud.

L'*iodhydrate* cristallise en grosses aiguilles.

Le *sulfate* forme de petites lamelles allongées et brillantes.

Formation. — Elle se produit par la distillation sèche de l'amarine, par l'oxydation directe de cette substance et par la décomposition de la nitroamarine à une température de 150°.

La lophine se forme aussi lorsqu'on distille la cyaphénine avec la poudre de zinc ou avec un mélange de potasse et de limaille de fer.

Le benzyle traité par l'ammoniaque fournit de petites quantités de lophine.

Préparation. — Lorsqu'on distille l'hydrobenzamide, il se dégage d'abord de l'ammoniaque ainsi qu'une huile très fluide et odorante. Quand le dégagement d'ammoniaque a cessé, il reste dans la cornue une matière fondue qu'on coule dans un mortier. On la purifie en l'épuisant par l'éther bouillant, puis en la mettant dans de l'alcool bouillant, auquel on ajoute peu à peu des fragments de potasse caustique jusqu'à ce que le tout soit dissous. Par le refroidissement, la lophine se dépose à l'état cristallisé. On peut aussi la purifier en la dissolvant dans l'acide chlorhydrique, en décomposant la solution bouillante par l'ammoniaque et en l'abandonnant au repos.

On peut préparer la lophine avec le sulfite de benzoylammonium. Pour cela, on le mêle bien desséché avec trois ou quatre fois son poids d'hydrate de chaux bien sec; on introduit le tout dans une cornue, on recouvre de quelques morceaux de chaux caustique, et l'on chauffe au bain d'huile à

180-200°. L'amarine distille, recouvre le col de la cornue d'une croûte blanche amorphe qui fond bientôt et se rassemble dans le récipient. Lorsque l'opération est terminée, la panse et la voûte de la cornue sont recouvertes de lophine cristallisée qu'on purifie comme ci-dessus.

LOTURIDINE.

La loturidine est un des trois alcaloïdes retirés par Hesse de l'écorce de lotur provenant du *Symplocus racemosa*. C'est une substance amorphe d'un jaune brun, formant avec les acides des sels également amorphes. Ceux-ci, en solution étendue, présentent une belle fluorescence d'un bleu violet, comme la loturine.

La loturidine existe dans l'écorce de lotur dans la proportion de 0.06 p. c.

Préparation. — La loturidine reste en dissolution lorsqu'on précipite la solution des alcaloïdes contenus dans le lotur par le sulfocyanate de potasse. On sépare de cette liqueur la loturidine en ajoutant de l'ammoniaque et en agitant avec de l'éther.

LOTURINE.

La loturine est le principal alcaloïde contenu dans l'écorce de lotur. Il a été isolé par Hesse et étudié par lui.

Propriétés chimiques et physiques. — La loturine est en prismes brillants, quand on la fait cristalliser au moyen de l'alcool ou de l'éther. A l'air, ils deviennent blancs et opaques. Ils fondent à 234°.

La loturine est sublimable en prismes.

Elle est presque insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther, l'acétone, le chloroforme et l'alcool fort.

Les solutions de cette base dans les acides minéraux ont une belle fluorescence bleu violet, plus marquée que celle de la quinine.

Ses sels cristallisent ordinairement bien.

Extraction. — Les écorces sont chauffées avec de l'alcool, la solution alcoolique est distillée et l'extrait obtenu est traité par le carbonate de soude et agité avec de l'éther. Cette solution éthérée est agitée avec de l'acide acétique étendu ; l'alcaloïde est dégagé de nouveau de ce sel par le carbonate de soude et isolé avec l'éther.

L'alcaloïde libre est encore repris par l'acide acétique, la solution est neutralisée par l'ammoniaque et précipitée par le sulfocyanate de potasse. La loturine et la colloturine précipitent alors.

On décompose ce précipité par le carbonate de soude et l'éther, et l'on

détermine la cristallisation de la loturine en reprenant par l'alcool étendu et bouillant. On abandonne les cristaux à l'air et l'on sépare mécaniquement les cristaux de colloturine des cristaux effleuris de loturine.

Les écorces donnent 0.24 p. c.

LOXOPTÉRYGINE.

Cette base existe dans l'écorce du *quebracho colorado*, *Loxopterigium Lorentzii*; elle a été isolée par Hesse, qui lui attribue la formule $C^{15}H^{17}AzO$.

Elle est accompagnée d'une seconde base.

Propriétés chimiques et physiques. — La loxoptérygine est en flocons blancs amorphes. Très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine et l'acétone, elle se dissout peu dans l'eau froide. Sa saveur est très amère.

Dissoute dans l'acide sulfurique concentré, elle donne par l'addition d'un peu de permanganate de potasse, une coloration violette; par un peu d'acide molybdique elle donne du violet; puis la teinte devient bleue. Le bichromate de potasse donne une coloration violette.

Sa solution dans l'acide perchlorique devient rouge brun quand on la chauffe. L'acide azotique la dissout en se colorant en rouge.

Soumise à l'action de la chaleur, elle fond à 81°. A haute température, elle se décompose en fournissant une base qui paraît être de la quinoléine.

La réaction de la loxoptérygine est nettement alcaline. Cette base se combine avec les acides et forme des sels.

Préparation. — Comme nous l'avons dit, la loxoptérygine est accompagnée, dans l'écorce du *quebracho colorado*, d'un autre alcaloïde. On les extrait par le procédé suivant : L'écorce grossièrement pulvérisée est épuisée par l'alcool bouillant; on sursature l'extrait alcoolique par la soude, et on l'épuise par l'éther ou par le chloroforme. On évapore les solutions ainsi obtenues, et l'on reprend le résidu brun par l'acide sulfurique étendu. On filtre la solution acide et on précipite par la soude. Pour séparer les deux alcaloïdes précipités ensemble, on reprend par l'alcool ou l'éther, et on traite par le sulfocyanate de potassium; la loxoptérygine reste dissoute, tandis que l'autre base est précipitée. Finalement, on filtre et l'on additionne la liqueur filtrée d'ammoniaque, qui précipite la loxoptérygine en flocons amorphes.

LUPININE.

La lupinine est contenue dans diverses variétés de lupins. De nombreuses recherches ont été faites sur cette base. Cassola paraît être le premier qui ait

attiré l'attention sur ce corps. Campani le retire du *Lupinus albus*; Baumert, Beyer, Krocker du *luteus Lupinus*. Schulze et Barbieri ont montré qu'il était toujours accompagné dans cette dernière plante d'un glucoside auquel ils ont donné le même nom et qui forme par dédoublement de la lupigéine.

Propriétés chimiques et physiques. — A l'état de pureté, la lupinine est en cristaux rhombiques blancs qui ont pour formule $C^{21}H^{40}Az^{2}O^{2}$.

Ils sont doués d'une odeur de fruit très agréable et d'un goût très amer.

Ils fondent à 67-68° et bouillent à 255-257° sans décomposition dans un courant d'hydrogène.

Chauffée avec de l'acide chlorhydrique concentré à 180-200°, ou avec de l'anhydride phosphorique à 180-190°, la lupinine donne de l'anhydrolupine.

Le chlorhydrate de lupinine chauffé à 180° avec de l'anhydride phosphorique donne simultanément une nouvelle base contenant six équivalents d'oxygène de plus que la lupinine et de l'anhydrolupinine.

L'anhydrolupinine a été obtenue : 1° par Liebscher en chauffant pendant dix heures à 150-200° la lupinine avec de l'acide chlorhydrique fumant;

2° Par Baumert en chauffant à 190° du chlorhydrate de lupinine et de l'acide phosphorique anhydre.

Elle représente de la lupinine moins $H^{2}O^{2}$.

C'est une base liquide, huileuse, jaunâtre, à réaction alcaline, et non volatile sans décomposition. Refroidie, elle se solidifie tantôt amorphe, tantôt cristallisée. Elle présente une odeur rappelant celle de la conicine, et s'oxyde à l'air. Le chlorhydrate, le sulfate et l'azotate ne cristallisent pas.

Le *chloroplatinate* $C^{42}H^{38}Az^{2}O^{2},2HCl,PtCl^{4}$ est en tables quadratiques rouges, facilement solubles dans l'eau et dans l'alcool étendu.

Baumert a obtenu aussi une base $C^{42}H^{40}Az^{2}O^{10}$ en chauffant une partie de chlorhydrate de lupinine à 180° avec 3 ou 4 p. c. d'acide phosphorique anhydre. Cette base présente l'aspect d'une huile jaunâtre à odeur désagréable, bouillant en se décomposant partiellement à 215°.

Elle est insoluble dans l'eau.

Le sodium se dissout dans la lupinine fondue ou dissoute dans l'éther et placée dans l'hydrogène. Le sodium se substitue à l'hydrogène et le produit formé est décomposé par l'eau en lupinine libre et soude caustique; il se forme donc un composé comparable à un éthylate alcalin.

A 110°, l'iodure d'éthyle s'unit à la lupinine pour former l'iodure d'éthyl-lupinine-ammonium. Ce composé cristallise en paillettes blanches appartenant au système rhomboédrique, très solubles dans l'eau, presque insolubles dans l'alcool absolu. Traité par une lessive de potasse, le nouveau composé ne fournit pas de base. L'oxyde d'argent humide le transforme en un hydrate doué des propriétés des hydrates d'ammonium quaternaires.

La lupinine se combine aux acides et forme des sels ordinairement cristallisés.

L'*azotate* est en cristaux orthorhombiques ressemblant beaucoup à ceux de l'apophyllite; ils se dissolvent très facilement dans l'eau et dans l'alcool.

Le *chlorhydrate* a l'aspect de beaux cristaux transparents très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le *chloraurate* cristallise en aiguilles accolées les unes aux autres; il est peu soluble dans l'eau.

Le *sulfate* neutre est en prismes blancs, déliquescents.

Le *picrate* se présente sous forme de belles aiguilles solubles dans l'alcool, très peu solubles dans l'eau.

Dosage. — Krocker a donné le procédé qui suit pour le dosage des alcaloïdes des lupins jaunes. On épuise les graines pulvérisées par un mélange d'alcool (1 litre) et d'acide chlorhydrique (50 c. c.). On prolonge ce traitement jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule ne soit plus troublé par l'acide phosphomolybdique. L'alcool est distillé et le résidu repris par l'eau additionné d'acide chlorhydrique. Cette liqueur est alors agitée avec de l'éther de pétrole pour la priver des matières grasses, puis sursaturée de soude caustique. Enfin, on la traite de nouveau par l'éther, que l'on renouvelle jusqu'à ce que ce liquide ne laisse plus de résidu. Le traitement du résidu par l'éther de pétrole doit être renouvelé d'abord en solution acide, puis en solution alcaline, pour le dépouiller des dernières traces de matières grasses. Le produit est repris par l'éther de pétrole; on fait évaporer et dessécher. Voici les proportions que l'auteur a trouvées dans les différentes parties de la plante :

La plante entière, à demi mûre, fournit 0.215 p. c. d'alcaloïde à l'état sec. Entièrement mûre, elle donne 0.225.

Les feuilles demi-mûres en contiennent 0.526 p. c.

Les gousses à demi-maturité en renferment 0.422; à maturité complète, 0.165.

Les semences seules, demi-mûres, en produisent 1.532 p. c. et 1.564 à la maturité.

Les semences desséchées avec leurs enveloppes, demi-mûres, donnent 1.533 p. c., et à l'état de maturité parfaite, 1.617.

Extraction. — Les graines de lupin sont pulvérisées et traitées par l'alcool à 40° bouillant, puis évaporé. La masse grisâtre est reprise par l'eau distillée. La liqueur est décolorée au moyen du noir animal et concentrée jusqu'à consistance sirupeuse. Des cristaux blancs mamelonnés ne tardent pas à se déposer.

D'après Baumert, à côté de la lupinine cristallisée, il existerait un second alcaloïde liquide qui ne distille que vers 320° et auquel il a donné le nom de lupinidine. Cette base a une réaction alcaline, elle forme des sels avec les acides; Baumert a obtenu un chlorhydrate, un sulfate, un iodhydrate.

Action physiologique. — Bellini a le premier attiré l'attention sur les propriétés de la lupinine. Suivant lui, lorsque ce principe est absorbé, on note une action dépressive sur le cerveau, un trouble des vaso-moteurs, des nerfs de sensibilité et des muscles volontaires.

Des recherches récentes faites à l'école vétérinaire de Berlin ont montré que l'ictère aigu survenant chez les moutons nourris avec du fourrage qui renferme du lupin est comparable tantôt à l'atrophie aiguë du foie, tantôt à l'intoxication aiguë par le phosphore. Les animaux succombent au bout d'une à deux semaines, ou bien ils se remettent, mais incomplètement et en conservant l'atrophie du foie; beaucoup plus rarement ils guérissent entièrement. Quand on les nourrit pendant longtemps avec des échantillons de lupin dont les propriétés pernicieuses sont moins actives, c'est une hépatite interstitielle qu'on voit se développer. L'urine renferme toujours de la matière colorante biliaire, presque toujours de l'albumine, souvent aussi des cylindres hyalins ou granuleux. Malgré l'atrophie du foie, l'urine ne cesse de contenir de l'urée ou de l'acide hippurique; mais on n'y trouve ni leucine, ni tyrosine.

Le lupin manifeste son action délétère aussi bien sur le cheval, la chèvre, le chien, que sur les moutons. Quand on soumet le lupin pendant dix heures consécutives, à une température de 120°, et qu'on le fait bouillir pendant quatre heures sous un excès de pression d'une à une et demie atmosphère, on affaiblit sa toxicité, mais sans l'anéantir; le liquide qui passe à la distillation renferme une partie du principe toxique. La conservation de la plante dans un lieu bien sec semble augmenter plutôt que diminuer ses propriétés délétères.

Effets thérapeutiques. — Du temps de Dioscoride et de Mesué, le lupin était employé comme vermifuge. En Italie, dans quelques provinces napolitaines, le peuple, au dire de nombreux praticiens, se guérit de la fièvre intermittente à l'aide de la décoction de lupin. Chevalley de Rivaz a expérimenté ce moyen avec succès et étudié les effets thérapeutiques de la lupinine. D'après ses travaux, cette substance pourrait dans beaucoup de cas remplacer la quinine. Selon Delestre, la lupinine serait un précieux antagoniste aux sels de quinine et jouirait comme eux d'une infaillibilité fébrifuge formelle.

Les expériences de ces observateurs ont été reprises par le Dr Gemma.

D'après cet auteur, l'extrait alcoolique de lupin non dépouillé de sa matière grasse et la lupinine amorphe impure peuvent être administrés sans inconvénients comme fébrifuges, et la lupinine posséderait des propriétés analogues à celle du quinquina.

Rienzi lui concède les mêmes vertus.

LYCINE.

Husemann et Marmé ont retiré cette base des feuilles du *Lycium barbarum*. Les tiges en renferment aussi, mais beaucoup moins.

Propriétés chimiques et physiques. — La masse libre isolée du chlorhydrate par le carbonate d'argent, ou du sulfate par le carbonate de baryum, forme une masse blanche cristalline, radiée. Elle est très déliquescente. Sa saveur est forte, mais non amère. L'alcool absolu la dépose en petites tables et en prismes fusibles au-dessus de 150°. Les acides ne l'altèrent pas. Sa réaction est neutre. Elle se combine aux acides pour former des sels.

Le *chloraurate* est en lamelles ou en prismes jaune d'or, solubles dans l'eau et dans l'alcool, peu solubles dans l'éther.

Le *chloromercurate* se dépose peu à peu en tables quadratiques nacrées de sa solution alcoolique placée sous une couche d'éther.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme de longs prismes incolores ou de tables épaisses très solubles dans l'alcool et dans l'éther.

Le sulfate est déliquescent.

Extraction. — Les feuilles sont épuisées à plusieurs reprises par l'eau bouillante. Les liquides réunis et filtrés sont précipités par le sous-acétate de plomb. On enlève l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré et on concentre le liquide au tiers après l'avoir neutralisé par le carbonate de sodium. Le liquide fortement acidulé par l'acide sulfurique est précipité par le phosphomolybdate de sodium. Le précipité jaune clair qui se forme est lavé avec de l'eau additionnée d'acide sulfurique mélangé à l'état humide avec du carbonate de baryum ou de calcium, séché au bain-marie et épuisé par l'alcool bouillant. Le résidu de la distillation de l'alcool est redissous dans l'eau et purifié de nouveau par le sous-acétate de plomb, qui précipite une matière résineuse. On évapore la solution finalement avec l'acide chlorhydrique et on purifie le chlorhydrate par cristallisation. On le décompose pour avoir la base.

Action physiologique. — Son action sur l'organisme est faible. Ce n'est qu'à la dose de 0.12 et par application sous-cutanée qu'elle agit sur une grenouille. Elle produit une paralysie passagère.

LYCOCTONINE.

D'après Hubschmann, cet alcaloïde accompagne l'acolyctine dans l'extrait alcoolique d'*Aconitum lycoctonum*.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle cristallise en mamelons. Elle est très soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'eau et dans l'éther; elle possède une saveur amère. L'acide sulfurique la colore en jaune. Sa réaction est alcaline.

Flückiger a obtenu la lycoctonine en prismes incolores, légers, fusibles vers 100-104°. 800 parties d'eau à 17° en dissolvent une partie. Elle est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. L'eau de brome donne dans les solutions, même étendues, un précipité jaune qui se transforme bientôt en aiguilles microscopiques. L'iodo-mercurate de potassium se comporte d'une manière analogue.

LYCOPODINE.

La lycopodine constitue l'alcaloïde du *Lycopodium complanatum*. Elle a été isolée par Bödeker.

Propriétés chimiques et physiques. — La lycopodine cristallise en grands prismes clinorhombiques; elle est très soluble dans l'alcool, l'alcool amylique, le chloroforme, la benzine. Elle est moins soluble dans l'eau et dans l'éther, quoique ces deux liquides en dissolvent une notable proportion.

Elle possède une saveur amère franche. Elle a une réaction alcaline. Ses sels sont habituellement cristallisés.

Le *chlorhydrate* est en cristaux clinorhombiques qui deviennent anhydres à 100°.

Le *chloraurate* forme un précipité jaune clair composé d'aiguilles.

Extraction. — La plante desséchée est traitée à deux reprises par l'alcool bouillant; la liqueur alcoolique évaporée laisse un résidu que l'on soumet à l'action de l'eau chaude. On verse de l'acétate basique de plomb dans la liqueur, on sépare le précipité par filtration et on débarrasse la liqueur filtrée du plomb qu'elle retient par un courant d'hydrogène sulfuré. On concentre fortement, on sursature par la soude et on agite avec de l'éther.

La lycopodine en solution dans l'éther est reprise par l'acide chlorhydrique. En solution concentrée, la potasse la précipite avec l'aspect d'une résine. Ce précipité se transforme au bout d'un certain temps en longs prismes monocliniques.

MANNITINE.

La mannitine a été obtenue par Scichilone et Denaro; elle a pour formule $C^6H^8Az^2$; elle bout à 170° sans s'altérer ; elle est soluble dans l'alcool et l'éther ainsi que dans l'eau ; elle possède une saveur très amère.

Préparation. — On distille un mélange intense d'une molécule de mannite et de deux molécules de chlorure d'ammonium ; on obtient une huile d'un rouge brun douée d'une odeur agréable ; on ajoute de la potasse et on épuise le liquide par l'éther ; finalement, après évaporation du dissolvant, on distille le produit. On obtient ainsi une huile incolore qui brunit à l'air, sans toutefois qu'il y ait altération profonde. En opérant avec 2 kilogrammes de mannite, les auteurs n'ont obtenu que 15 grammes d'alcaloïde.

Action physiologique. — La mannitine est un poison énergique qui agit sur le système nerveux et sur les poumons, et produit un abaissement considérable de la température.

MÉCONIDINE.

La méconidine a pour formule $C^{42}H^{23}AzO^8$. Elle existe en petite quantité dans l'opium. Hesse a signalé l'existence de cette base.

Propriétés chimiques et physiques. — La méconidine est une masse amorphe, jaunâtre, transparente, fusible à 58°. Elle est insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éther, l'alcool, la benzine, le chloroforme et l'acétone.

L'ammoniaque la dissout très difficilement, il en est de même de l'eau de chaux, mais la potasse ou la soude la dissolvent facilement ; de plus, les différents dissolvants de la méconidine ne l'enlèvent pas à cette dissolution.

Les acides altèrent très facilement la méconidine ; la chaleur facilite cette altération : il y a production d'une coloration rouge. C'est ainsi que l'acide sulfurique étendu la colore d'abord en rouge, puis en pourpre. L'ammoniaque forme dans cette solution un précipité blanc très altérable.

L'acide sulfurique concentré dissout la méconidine en produisant une coloration vert olive, l'acide azotique donne une teinte rouge orangé.

L'acide acétique n'agit pas à froid ; à chaud il n'amène qu'une décomposition partielle ; c'est ce qui explique l'emploi de cet acide dans la préparation de la méconidine.

La méconidine est sans saveur, les sels sont amers et très solubles.

Le *chlorhydrate* et l'*iodhydrate* sont amorphes et très solubles dans l'eau et dans l'alcool. Le *chloromercurate* est blanc et amorphe. Le *chloroplatinate*

$(C^{42}H^{23}AzO^{8},HCl)^2PtCl^4$ est un précipité amorphe jaune, qui rougit rapidement.

Le *chloraurate* est amorphe et jaune sale.

Extraction. — On agite avec de l'acide acétique la solution chloroformique qui contient la lanthopine et la méconidine.

La liqueur acide étant neutralisée par une quantité suffisante d'ammoniaque, la lanthopine précipite, la liqueur filtrée est sursaturée par la potasse et agitée avec de l'éther. De l'éther se séparera d'abord la codéine ; ensuite, en attendant, par évaporation prolongée, la laudanine.

L'eau mère éthérée est agitée avec une solution de bicarbonate de soude et abandonne par évaporation lente de la codéine. Les dernières eaux mères sont agitées avec de l'acide acétique étendu. Cette solution saturée de chlorure de sodium donne un précipité de chlorhydrate de méconidine, qui est décomposé par le bicarbonate de soude en présence d'éther qui s'empare de la base mise en liberté.

MÉNISPERMINE.

La ménispermine existe dans les écailles de la coque du Levant *(Anamirta cocculus*, ménispermées). Elle a été isolée par Pelletier et Couerbe.

Propriétés chimiques et physiques. — La ménispermine est une base solide se présentant sous forme de prismes à quatre pans fusibles à 120° et se décomposant à une température plus élevée. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool froid et l'éther ; elle n'a pas de saveur.

Elles se dissout facilement dans les acides étendus ; elle est transformée par l'acide azotique en acide oxalique et en une matière jaune résinoïde. Sa réaction est alcaline. Elle forme des sels avec les acides.

Le *sulfate* est cristallisé en aiguilles prismatiques fusibles à 165°. Lorsqu'on le soumet à une température plus élevée, Il se décompose en dégageant de l'hydrogène sulfuré.

Préparation. — On traite l'enveloppe de la graine par l'alcool et on en prépare un extrait ; cet extrait est repris par de l'eau bouillante acidulée. On précipite par l'ammoniaque ; le précipité est salifié par l'acide acétique étendu, et on précipite de nouveau par l'ammoniaque.

L'alcaloïde alors mis en liberté est séché et dissous dans l'alcool ; on laisse évaporer spontanément cette solution alcoolique ; les cristaux qui se forment sont lavés à l'alcool froid, et on sépare la ménispermine de la paraménispermine au moyen de l'éther, cette dernière base étant à peu près insoluble dans l'éther.

MERCURIALINE.

L'existence de la mercurialine a été constatée dans plusieurs variétés de mercuriale. Reichardt est le premier qui ait isolé cette base.

Propriétés chimiques et physiques. — D'après Reichardt, c'est un liquide incolore, huileux, bouillant vers 140° et se résinifiant facilement à l'air. Il provoque le larmoiement. Son odeur rappelle celles de la nicotine et de la conicine. Sa réaction est très alcaline. Il se combine aux acides. Reichardt a obtenu plusieurs sels cristallisés : l'azotate, le carbonate, le chlorhydrate, le chloroplatinate, l'oxalate, le sulfate.

D'après les recherches de G. Schmidt et C. Faas, cet alcaloïde serait identique avec la méthylamine. Ces chimistes le préparent en distillant la *Mercurialis annua* par portions de 15 à 20 kilogrammes, avec de l'eau et de la chaux. La base, mise en liberté, est transformée en chloroplatinate qu'on purifie par cristallisation. Si l'on compare la mercurialine de ce sel avec la méthylamine qu'on prépare au moyen du chloroplatinate de caféine et l'acide azotique, on constate une identité parfaite, non seulement dans les caractères physiques et les réactions, mais encore jusque dans les combinaisons les plus complexes : ainsi, la diméthyloxamide et la diméthylurée ne présentent aucune différence, qu'elles aient été préparées avec la méthylamine ou avec la mercurialine.

Les eaux mères du chloroplatinate de mercurialine déposent de petits cristaux de chloroplatinate de triméthylamine ; il est possible que la diméthylamine y existe également.

Préparation. — Reichardt a obtenu la mercurialine en distillant les plantes des *Mercurialis annua* et *perennis* avec de l'eau et de la chaux. On sursature le liquide distillé par de l'acide sulfurique, on évapore à sec et on reprend le résidu, mélangé des sulfates d'ammonium et de mercurialine, par de l'alcool absolu, qui dissout principalement le dernier sulfate. Pour effectuer la séparation, on transforme les sulfates en carbonates, et on volatilise le carbonate d'ammonium dans un courant de gaz carbonique.

MÉTHYLCONICINE.

Cette base existe dans la ciguë avec la conicine. Kékulé et Planta en ont trouvé des échantillons dans la conicine commerciale.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est un liquide volatil et incolore, très réfringent, présentant la même odeur que la conicine. Il est moins dense que l'eau, dans laquelle il est très peu soluble. L'eau prend alors une réaction alcaline très marquée. Chauffée, elle dissout moins la méthylconicine qu'à froid.

Préparation. — On pourrait la préparer avec les conicines du commerce en utilisant la réaction des aldéhydes sur la conicine.

On distille la solution aqueuse d'hydrate d'oxyde de méthyléthylconicine (Kékulé et Planta).

Il se forme de l'eau, de l'éthylène et de la méthylconicine.

MÉTHYLPELLETIÉRINE.

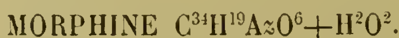
La méthylpelletiérine est un des quatre alcaloïdes découverts par Tauret dans l'écorce du grenadier.

Propriétés chimiques et physiques. — Cet alcali est liquide ; il se dissout dans vingt-cinq fois son poids d'eau à 12° ; il est très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme ; il bout à 215° ; il se combine aux acides et forme des sels extrêmement hygrométriques.

Préparation. — Nous donnons le procédé général pour obtenir les alcaloïdes du grenadier. Nous n'aurons pas à y revenir lorsque nous traiterons de ceux qui restent à examiner. L'écorce de grenadier (tige et racine) est mélangée avec un lait de chaux, puis épuisée par l'eau. Les liqueurs réunies sont agitées avec du chloroforme, et ce dernier l'est à son tour avec un acide étendu en quantité strictement suffisante. Cette solution renferme les sels des quatre alcaloïdes, que l'on peut séparer ainsi qu'il suit : La solution additionnée de bicarbonate de soude et saturée d'acide carbonique cède au chloroforme deux alcaloïdes, tandis que la liqueur retient les deux autres.

Le mélange des deux alcaloïdes solubles dans le chloroforme et transformés en sulfates est évaporé dans le vide, puis abandonné sur du papier buvard qui s'imprègne de sulfate d'isopelletiérine déliquescent, tandis qu'il reste des cristaux de sulfate de pelletiérine.

La liqueur qui retient les deux autres, additionnée de soude caustique, est épuisée par le chloroforme, qui, par évaporation, abandonne des cristaux de pseudopelletiérine souillés de méthylpelletiérine. On les sépare par expression. Le liquide qui reste est mêlé à un acide. On filtre et on décompose le sel de méthylpelletiérine en solution concentrée par un alcali caustique. On déshydrate cette dernière base sur des fragments de potasse et l'on distille dans un courant d'hydrogène.



MORPHINE $C^{34}H^{19}AzO^{6}+H^{2}O^{2}$.

La morphine est un des nombreux alcaloïdes qui sont contenus dans l'opium. C'est le plus important. Sa découverte remonte à 1688 et appar-

tient à Ludwig. Elle a été étudiée par un très grand nombre de chimistes, parmi lesquels on doit citer : Seguin, Derosne, Serturner, de Bussy, Dumas, Robiquet, Pelletier, Liebig, Merck, Bouchardat, Schutzenberger, Anderson, Decharme, Kieffer, Prunier, Chastaing, Grimaux, etc.

Jusque dans ces derniers temps, cette base n'avait été rencontrée que dans les espèces du genre papaver ; elle existe dans d'autres plantes. Charbonnier vient de prouver qu'on peut l'extraire de l'*Argemone mexicana*.

La morphine paraît être contenue dans l'opium à l'état de sulfate et de méconate. Les faits qui établissent l'existence de cette combinaison sont les suivants :

Dans un extrait d'opium, l'acide sulfurique existe en quantité suffisante pour pouvoir se combiner à toute la morphine.

Le même extrait contient une quantité d'acide méconique insuffisante pour transformer toute la morphine en méconate.

L'extrait contient des bases organiques et inorganiques avec lesquelles l'acide sulfurique s'unit de préférence à la morphine ; le reste de l'acide sulfurique ne suffit plus à la saturation de la morphine.

Puisqu'il est démontré que l'acide sulfurique libre de se combiner à la morphine est insuffisant pour la totalité de l'alcaloïde, il est évident qu'une partie de la morphine est combinée à l'acide méconique.

Propriétés physiques et chimiques. — La morphine cristallise en prismes incolores appartenant au système orthorhombique.

Decharme a étudié avec soin les formes hémiédriques de la morphine. A l'état de pureté parfaite, cet alcaloïde cristallise dans le système orthorhombique. La forme la plus fréquente est celle d'un prisme droit à base rhombe portant des troncatures sur les arêtes aiguës du prisme. La morphine est hémièdre à gauche. Decharme a, en outre, étudié les formes variées et bizarres même qu'affectent les cristaux de morphine lorsqu'ils prennent naissance au sein d'une dissolution renfermant des matières étrangères ou dans des circonstances différentes de température, de degré de concentration des dissolvants, etc.

La densité des cristaux de morphine est, d'après Schröder, de 1.317-1.326.

La morphine n'a pas d'odeur ; elle possède une saveur d'une amertume persistante.

Cet alcaloïde ainsi que les sels qu'il forme avec les acides dévie à gauche le plan de la lumière polarisée.

A l'état de pureté, les longs prismes blancs de morphine sont considérés comme inaltérables à l'air ; ils s'y conservent en effet assez longtemps sans modification, mais à la longue ils se colorent un peu, indice d'un commence-

ment d'altération tout à fait superficiel. Chauffés à + 110° ils perdent 6 p. c. d'eau, soit H^2O^2, par équivalent de morphine ; à 120°, ils fondent sans décomposition et le liquide se prend par refroidissement en une masse cristalline rayonnée.

Chauffée à 200°, elle commence à se détruire ; à plus haute température elle laisse un résidu charbonneux.

D'après M. Decharme, lorsqu'on opère sur de petites quantités de morphine, on parvient à sublimer un peu de cet alcaloïde. Cette faible volatilité entraînerait comme conséquence l'absorption de petites quantités de morphine quand on fume de l'opium.

Solubilité de la morphine. — La morphine est peu soluble dans l'eau froide ; on admet généralement que l'eau bouillante en dissout environ 1/500, dont la plus grande partie se dépose par le refroidissement à l'état cristallin.

Abl admet que la morphine se dissout à 18°.75 dans 960 parties d'eau froide et dans 400 à 500 parties d'eau bouillante.

D'autres chimistes admettent que la morphine se dissout dans 5,000 parties d'eau froide et 400 à 500 parties d'eau bouillante.

Cette solubilité a été examinée par M. Chastaing.

Il a été constaté qu'à 20°, 1 litre d'eau dissout 20 centigrammes de morphine, ce qui concorde avec le dernier chiffre de solubilité donné plus haut.

A 22°, il dissout 22 centigrammes, à 42, 42 centigrammes. A 1°, l'eau dissout une quantité de morphine suffisante pour colorer en bleu, au bout de quelques instants, un papier de tournesol sensible ; à 100°, 1 litre dissout $2^{gr}17$.

100 parties d'alcool bouillant d'une densité égale à 0.83 en dissolvent 7.5 ; l'alcool froid en dissout 5 parties (Duflos). Elle est insoluble dans l'éther et dans la benzine à froid, ainsi que dans le chloroforme, mais à la température de l'ébullition de ces différents liquides, 1 partie de morphine se dissout dans 6,148 parties d'éther, 4,379 parties de chloroforme, 8,930 parties de benzine et 91 parties d'alcool amylique (Prescott).

100 parties d'alcool amylique froid dissolvent 0.26 parties d'après Kubly.

Elle est soluble à froid dans 10,000 parties de chloroforme pur et exempt d'alcool et 111 parties d'un chloroforme auquel on a ajouté 10 p. c. d'alcool, et facilement soluble dans les solutions de potasse, de soude, de baryte, et dans l'eau de chaux. Elle est peu soluble dans l'ammoniaque, excepté au moment même où on la précipite d'un sel ; d'après Duflos, 117 parties d'ammoniaque d'une densité de 0.97 en dissolvent 1 partie.

Action des acides sur la morphine. — *Acide acétique.* — En faisant agir de l'acide acétique cristallisable ou de l'anhydre acétique sur la morphine, on obtient des dérivés acides auxquels on a donné le nom d'acétylmorphines. Les principaux sont l'acétylmorphine qui existe sous deux modifications isomères : *a*) Acétylmorphine qui se présente sous forme de flocons amorphes, solubles dans l'éther, l'ammoniaque, la potasse ; *b*) Acétylmorphine qui est incristallisable. On obtient ces deux corps en faisant bouillir pendant quelques heures la morphine avec de l'acide acétique cristallisable.

Acide arsénique. — L'acide arsénique en tubes scellés paraît enlever à la morphine un groupe méthyle et le remplacer par un hydroxyle.

Acide azoteux. — Schützenberger a étudié l'action de l'acide azoteux sur la morphine. En faisant agir de l'azotite d'argent sur le chlorhydrate de morphine, ce savant a obtenu un produit d'oxydation de la morphine qui paraît être identique à la pseudo-morphine découverte par Pelletier et auquel il a donné le nom d'oxymorphine. Lorsqu'on oxyde la morphine en solution alcaline par le ferrocyanure de potassium, on obtiendrait d'après Polstorff une base d'oxydimorphine, qui est représentée par la formule $C^{34}H^{36}Az^{2}O^{6}+3H^{2}O$ et serait identique à l'oxymorphine, suivant Polstorff et Broockmann.

Cette base, qui prend ainsi naissance par l'action prolongée de l'air sur une solution ammoniacale de morphine, se présente sous l'aspect d'une poudre brillante, formée de fines aiguilles ou de petits cristaux tubulaires allongés, visibles au microscope, insolubles même à chaud dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, facilement solubles dans une solution de soude ou de potasse, difficilement solubles dans l'ammoniaque, mais solubles dans un grand excès de cette substance ; elle est sans saveur, elle fond, en se décomposant, vers 245° et perd son eau de cristallisation vers 150° ; elle donne avec le perchlorure de fer la même coloration bleue que la morphine ; elle forme avec les acides des sels qui sont presque tous fort peu solubles dans l'eau. Le chlorhydrate forme une poudre cristalline brillante, assez soluble dans l'eau chaude et insoluble dans l'acide chlorhydrique ; le sulfate cristallise en petites aiguilles incolores, perdant leur eau de cristallisation à 125° ; il est peu soluble dans l'eau froide. L'oxydimorphine ne se combine pas avec l'iodure de méthylmorphine, mais on obtient indirectement cette combinaison en traitant l'iodure de méthylmorphine par le ferrocyanure de potassium en présence de la potasse. Elle ne paraît pas exercer une action bien marquée sur l'économie animale, car 3 décigrammes de cette base administrés à un lapin n'ont produit aucun effet toxique.

La morphine, mise en suspension dans l'eau et traitée par un courant

d'acide azoteux, donne des cristaux jaunes qui colorent le chlorure ferrique en noir. Lorsqu'on les chauffe avec de l'eau, ils dégagent de l'azote; une partie se dissout, mais une notable proportion reste insoluble. Mayer, qui a étudié cette réaction, donne au produit obtenu le nom de nitrosomorphine.

Acide azotique. — L'action de l'acide azotique sur la morphine a été étudiée par Anderson.

La morphine attaquée par l'acide azotique ordinaire dégage des vapeurs nitreuses et laisse un beau produit coloré en jaune d'or. Lorsqu'on maintient un certain temps la température à 100°, ce produit devient plus foncé. C'est un corps amer qui, chauffé avec un excès de potasse, dégage de la méthylamine. En traitant en plusieurs fois la morphine par environ 20 fois son poids d'acide quadrihydraté, et en évaporant sans dépasser 100°, on constate qu'à partir d'un certain moment, l'addition d'acide et l'évaporation de cet acide ne développent plus de vapeurs nitreuses. Le composé acide résultant de cette action, chauffé suffisamment à l'étuve à 100°, ne présente plus aucune odeur nitreuse.

L'acide azotique fumant exerce sur la morphine une réaction plus violente que celle constatée avec l'acide ordinaire.

Si l'on opère sur une quantité sensible de morphine, on constate que la température du mélange s'élève vers 100° ; si l'on ne prend soin de modérer l'action, la morphine s'enflamme et laisse un charbon léger. On évitera cet accident en introduisant par petites fractions la morphine dans l'acide.

Par évaporation de l'acide azotique, on obtient des produits facilement cristallisables, surtout si la quantité d'acide qui a réagi a été très grande; mais l'analyse indique que l'on n'est point en présence d'un produit défini.

Cependant un acide $C^{18}H^9AzO^{18}$ semble se former ; ainsi qu'un autre acide $C^{12}H^7AzO^{14}$ qui semble être un produit de substitution nitrée.

Mais en traitant en tubes scellés, vers 105°, les produits d'oxydation obtenus, soit par action de l'acide ordinaire, soit par action d'une petite quantité d'acide fumant, on obtient de l'acide picrique.

Acides benzoïque et butyrique. — Wright et Beckett ont obtenu, en faisant réagir les acides benzoïque et butyrique sur la morphine, des benzoylmorphines et des butyrylmorphines.

En chauffant la morphine et l'acide benzoïque à 160°, on obtient la benzoylmorphine, dont le chlorhydrate est cristallisable et très difficilement soluble dans l'eau.

En chauffant à 130° de la morphine et de l'acide benzoïque anhydre, les mêmes savants ont obtenu la dibenzoylmorphine.

Ils ont préparé une α et une β butyrylmorphine, ainsi qu'une dibutyrylmorphine.

L'α butyrylmorphine est obtenue en chauffant à 130° 1 p. c. de morphine anhydre avec 2 p. c. d'acide butyrique.

Elle est cristallisable dans l'éther et n'est pas colorée par le chlorure de fer.

La β butyrylmorphine se produit en même temps que la variété α; elle s'en distingue parce qu'elle est amorphe et colore en bleu le chlorure ferrique.

La dibutyrylmorphine se forme en faisant réagir à 140° la morphine et l'anhydre butyrique.

Ce composé présente un éclat brillant. Chauffé avec un mélange d'eau et d'alcool, il est décomposé.

Acide camphorique. — En chauffant l'acide camphorique, on n'obtient qu'une très petite quantité de produit, qui constitue la camphorylmorphine. Cette substance donne un chloroplatinate qui est gélatineux.

Acide chlorhydrique. — L'acide chlorhydrique, suivant les conditions de l'expérience, donne avec la morphine trois bases chlorées. Lorsqu'on chauffe entre 140° et 150° dans des tubes scellés de la morphine avec un excès d'acide chlorhydrique, il ne se produit pas du chlorure de méthyle; néanmoins cette base a subi une transformation; il s'est formé un nouvel alcaloïde qu'on a désigné sous le nom d'apomorphine et dont nous avons parlé plus haut. (Tome Ier, p. 196).

Acide chromique.— Triturée avec de l'acide chromique, la morphine peut s'enflammer en laissant de l'oxyde de chrome vert.

Acide iodique. — L'acide iodique, même en solution étendue, est réduit par une solution alcoolique de morphine, de l'iode est mis en liberté et colore la liqueur en brun ou en jaune, coloration qui est rendue plus intense, d'après Lefort, si l'on ajoute une goutte d'ammoniaque.

Acide periodique. — L'acide periodique agit de même, et si l'on a pris soin d'ajouter au mélange un peu d'empois d'amidon, la couleur bleue caractéristique de l'iodure d'amidon se manifeste aussitôt.

Acide succinique. — La succinylmorphine est le résultat de l'action de l'acide succinique sur la morphine. C'est un corps insoluble dans l'eau et dans l'éther, cristallisable dans l'alcool. Son chlorhydrate est cristallisable.

La succinylmorphine s'obtient en chauffant à 180° 1 partie de morphine et 2 parties d'acide succinique.

Acide sulfurique. — L'acide sulfurique donne avec la morphine, selon les conditions, non seulement de la tri- et de la tétramorphine, mais encore un

composé nommé sulfomorphine. La trimorphine a été obtenue par Mayer, Wright et Beckett; c'est un composé amorphe facilement soluble dans l'éther; il donne avec le perchlorure de fer une teinte pourpre; il se forme en chauffant pendant trois heures à 100°, 30 grammes de morphine avec 30 grammes d'acide sulfurique et 30 centimètres cubes d'eau; on l'obtient aussi en chauffant à 140-150°, 1 partie de morphine avec 3 parties d'acide oxalique privé d'eau. La tétramorphine est amorphe et s'oxyde rapidement à l'air. Ce corps est formé dans les mêmes conditions que la trimorphine, mais la chauffe doit être maintenue dix heures à 100°. La sulfomorphine est un composé non volatil, très peu soluble dans l'eau froide et facilement soluble dans les acides étendus. Les acides concentrés l'altèrent; il en est de même des alcalis. D'après Arpp, on peut l'obtenir en chauffant de la morphine avec un léger excès d'acide sulfurique à 150-160°. Gerhardt a fait connaître le procédé suivant de préparation : On fait bouillir la morphine dans un excès d'acide sulfurique dilué; on évapore la liqueur acide jusqu'à ce qu'elle commence à se décomposer. On reprend par l'eau qui sépare la sulfomorphine sous la forme d'un précipité blanc, caillebotté et sans texture cristalline.

Action des halloïdes. — Eau chlorée. — Par addition d'eau chlorée et d'ammoniaque à une solution contenant 1 p. c. de morphine, il se produit une coloration rouge qui passe bientôt au brun.

Chlorure de chaux. — Le chlorure de chaux transforme la morphine en un corps soluble dans l'éther et qui, redissous dans l'alcool bouillant, se sépare sous la forme d'une huile se concrétant après quelque temps en une masse cristalline.

Iode. — Pelletier, en 1836, a examiné l'action de l'iode sur la morphine. Le produit obtenu a été désigné sous le nom d'iodomorphine. C'est une substance amorphe de couleur brune, insoluble à froid dans les liqueurs acides ou alcalines; elle s'y redissout à chaud et reprécipite pendant le refroidissement sans avoir abandonné aux dissolvants des quantités sensibles de morphine. On obtient cette matière en mélangeant parties égales d'iode et de morphine, en ajoutant de l'eau et en portant le tout à l'ébullition. La masse se dissout entièrement. La liqueur est alors brune, acide et susceptible de déposer par évaporation lente l'iodomorphine. Les eaux mères contiennent de l'iodhydrate de morphine.

L'iodomorphine peut encore être obtenue en ajoutant de l'iode à une solution de sulfate de morphine et en chauffant la liqueur.

Triturée avec du mercure et de l'alcool, l'iodomorphine abandonne de l'iode au mercure, qui se transforme en protoiodure et laisse une matière

insoluble dans l'eau froide et dans les acides, soluble dans l'alcool et les liqueurs alcalines et dans l'ammoniaque même très faible. Traitée par l'azotate d'argent, elle donne de l'iodure d'argent; chauffée, elle fond et se décompose en dégageant de l'ammoniaque sans donner trace d'iode. Cette anomalie s'explique par la présence de quantités variables d'iodure de mercure que cette substance retient toujours. Une solution d'un sel de morphine donne, avec une solution iodée d'iodure de potassium, un précipité de tétraiodure, ou plutôt d'iodhydrate de triiodure de morphine.

Action des solutions alcalines. — La morphine se dissout dans les alcalis, équivalent à équivalent. Le produit de la solution est très altérable à l'air, il se colore et prend, au bout d'un certain temps, une teinte presque aussi foncée qu'une solution d'extrait d'opium. Cette propriété rapproche la morphine du pyrogallol.

Si l'on prend soin d'éviter l'action de l'air sur la solution alcaline, on obtient par évaporation dans le vide sulfurique (en présence de chaux pour éviter toute trace de gaz carbonique) des produits très nettement cristallisés et à peine colorés. Ces composés sont facilement décomposables et moins stables que les sels ordinaires. C'est ainsi que l'air y oxyde la morphine et que l'alcali fixe s'y carbonate. Il est incontestable qu'ils représentent des produits définis, car ils sont parfaitement cristallisés.

Chaux. — Chastaing a constaté que lorsqu'on ajoute de la morphine à un certain volume d'eau de chaux, le poids de morphine qui passe en dissolution est sensiblement proportionnel au poids de chaux dissoute, mais l'action est réciproque, c'est-à-dire que si l'eau de chaux dissout la morphine, la morphine dissout la chaux. Il suffit, en effet, d'ajouter à de l'eau contenant en suspension de la morphine une certaine quantité de lait de chaux. On remarque que la chaux passe en solution.

Soude. — La soude dissout de même la morphine, équivalent à équivalent. Il importe, pour constater le fait, de ne point faire usage de soude carbonatée, car elle ne dissout point la morphine.

Dérivés alcooliques de la morphine. — *Éthylmorphine.* — L'éthylmorphine est une masse amorphe foncée. On l'obtient en chauffant au bain-marie à 100° un mélange de morphine pulvérisée, d'éther éthyliodhydrique et d'un peu d'alcool. Après refroidissement, on sépare l'excès d'éther iodhydrique du produit cristallisé blanc qui s'est formé. Ces cristaux sont lavés avec un peu d'alcool et repris par l'eau bouillante, qui dépose par le refroidissement de fines aiguilles qui constituent l'iodure d'éthylmorphine. La solution aqueuse est décomposée par l'oxyde d'argent pour avoir la base.

Méthylmorphine. — Elle se présente sous forme de cristaux aiguillés, très solubles dans l'eau et altérables à l'air par solution aqueuse. On l'obtient en faisant réagir sous l'influence de la chaleur un mélange d'éther iodhydrique, de morphine et d'alcool. Il se forme rapidement une poudre cristalline d'iodure de méthylmorphine. De cet iodure, on ne peut séparer la base par action de l'oxyde d'argent, cette substance réagissant sur l'iodure d'argent. L'iodure de méthylmorphine est primitivement transformé en sulfate et la base est dégagée de ce sel par le baryte.

Réactions caractéristiques. — La morphine donne avec un grand nombre de corps des réactions parfaitement nettes et caractéristiques, permettant de déceler facilement sa présence. Nous donnons les principales, pour ne pas y revenir plus tard.

Acide acétique. — Quand on ajoute à de la morphine pulvérisée ou, mieux, dissoute dans l'acide acétique cristallisable, quelques gouttes d'acétochlorhydrine méthylénique, puis de l'acide sulfurique en excès, la liqueur se colore immédiatement en rose, puis la teinte fonce rapidement et, en quelques minutes, devient absolument semblable à celle d'une solution concentrée de permanganate de potasse ; l'addition d'eau fait passer la couleur au rose vif, puis la détruit entièrement.

Acide chromique. — La morphine triturée avec de l'acide chromique peut s'enflammer et laisser alors de l'oxyde vert de chrome.

Acide iodique. — L'acide iodique est réduit par une solution alcoolique de morphine ; de l'iode est mis en liberté et colore la liqueur en brun ou en jaune. La coloration devient plus intense par addition d'une goutte d'ammoniaque.

Acide sulfurique et arséniate de potasse. — Après avoir broyé finement environ 1 milligramme de morphine dans une capsule de porcelaine avec 8 gouttes d'acide sulfurique concentré, si l'on ajoute au mélange un petit grain d'arséniate de potasse et que l'on chauffe jusqu'à dégagement de vapeurs acides, on voit apparaître une belle coloration bleu violet ; si l'on continue à élever la température, le mélange devient d'un rouge brun foncé ; si l'on étend le liquide avec de l'eau, peu à peu il devient rougeâtre ; une plus grande quantité d'eau le rend vert. Si l'on agite ce dernier liquide dans un tube de verre avec du chloroforme, le chloroforme se colore en beau violet. L'éther se colore en rouge violet.

Acide sulfurique et arséniate de soude. — Si, à la morphine dissoute dans l'acide sulfurique concentré, on ajoute de l'arséniate de soude et si l'on chauffe, on observe d'abord une couleur bleue violacée, puis la liqueur devient verte ; par addition d'eau à cette dernière, on obtient une solution

rose d'abord, puis bleue; l'ammoniaque en excès régénère la couleur verte.

Acide sulfurique et acide azotique. — Une dissolution de 2 à 4 milligrammes de morphine dans 6 à 8 gouttes d'acide sulfurique monohydraté est-elle additionnée de quelques gouttes d'acide azotique de densité de 1.2, il se produit une vive couleur rouge carmin.

Si l'on chauffe à 100-150°, et qu'après refroidissement on ajoute de l'acide azotique, on obtient une couleur violet foncé.

Acide sulfurique et chlorate de potasse. — Si l'on broie un peu de morphine avec 8 gouttes d'acide sulfurique concentré et que l'on ajoute une goutte d'une solution d'une partie de chlorate de potasse dans 50 parties d'acide sulfurique, le mélange se colore à froid en beau vert d'herbe, on voit sur les bords du liquide une légère coloration rose.

Acide sulfurique et méthylal. — Quand on traite la morphine ou l'un de ses sels par l'acide sulfurique en présence de méthylal ou d'acétochlorhydrine méthylénique, il se développe immédiatement une couleur d'un violet foncé ressemblant à celle des solutions de permanganate. Cette coloration disparaît par l'addition de l'eau. En remplaçant le méthylal par l'aldéhyde benzoïque, on obtient une coloration jaune.

Acide sulfurique et acide molybdique. — Si, à une solution d'acide molybdique dans le vitriol on ajoute de la morphine, il se produit une coloration violette, qui plus tard devient bleue, et enfin vert sale.

Acide sulfurique et sucre. — Lorsqu'on ajoute à 1 partie d'acide sulfurique un mélange intime de morphine et de 6 à 8 parties de sucre, on observe une coloration pourpre qui, après une demi-heure, passe au violet, puis au bleu vert et finalement au jaune par absorption d'humidité; l'addition d'eau amène de suite ces changements de couleur.

Acide sulfurique et sulfate de fer. — En chauffant au bain-marie de la morphine avec quelques gouttes d'acide sulfurique, en ajoutant un petit cristal de sulfate de fer, en chauffant de nouveau pendant environ une minute, et en ajoutant 2 à 3 centimètres cubes d'ammoniaque concentrée, on obtient à la limite de séparation des deux liquides une coloration rouge qui, à la limite, passe au violet. L'ammoniaque se colore en bleu pur.

Acide sulfurique et sulfure de sodium. — La solution sulfurique de morphine, étant additionnée d'un peu de sulfure de sodium dissous dans de l'eau chauffée, se colore en rose chair, puis en violet et, enfin, en vert sombre.

Acide sulfurique, sulfure de sodium et chlorate de potasse. — La solution sulfurique de morphine et de sulfure alcalin, mélangée avec de l'acide

sulfurique additionné préalablement de chlorate de potasse, se colore en vert, puis en violet et passe au jaune par addition d'un excès de chlorate.

Acide tannique. — Si l'on fait tomber quelques gouttes d'une solution de sulfate de morphine sur de l'acide tannique coloré, on observe que ce dernier s'entoure d'une zone d'un rouge violet.

Azotate d'argent. — Lorsqu'on mélange une dissolution au 1/100 d'acétate ou de sulfate de morphine avec une dissolution contenant 1.77 p. c. d'azotate d'argent, celui-ci est promptement réduit, de l'argent métallique se dépose à l'état cristallin, et la liqueur décantée et additionnée d'acide azotique prend la couleur rouge orangé de la morphine.

Azotate de potasse. — Si l'on verse une solution de sulfate de morphine sur des cristaux d'azotate de potasse, on voit ceux-ci s'entourer peu à peu d'une zone rouge de sang.

Eau de chlore. — Lorsque à une solution contenant 1 p. c. de morphine on ajoute de l'eau de chlore et de l'ammoniaque, il se produit une coloration rouge qui passe assez vite au brun.

Oxyde de cuivre et oxyde d'argent. — Quand, dans une dissolution ammoniacale d'oxyde de cuivre, on projette un cristal de morphine, il se recouvre, au bout d'un certain temps, d'un dépôt floconneux, et, à mesure qu'il se dissout, il précipite de l'hydrate de cuivre. La solution ammoniacale d'oxyde d'argent se conduit de même.

Perchlorure de fer et sulfate de fer. — De la morphine en solution ou un sel de morphine additionné d'une goutte de perchlorure de fer ou d'un persel de fer autre, développe une belle coloration bleue ou parfois bleu verdâtre, quand le sel de fer est relativement en excès.

Pelletier a expliqué cette réaction comme suit :

Étant donnée une solution concentrée et aussi peu acide que possible de sulfate ferrique dans laquelle on projette un peu de morphine en poudre, il se fait du sulfate de morphine, et le fer ramené à l'état de sel ferreux reste en combinaison avec un acide provenant de la décomposition d'une partie de la morphine.

La coloration bleue n'est pas persistante, elle disparaît par l'addition d'acide, par l'action de la chaleur et par le contact de l'alcool. Elle est insoluble dans l'éther.

Les conditions dans lesquelles on opère influent très notablement sur la sensibilité de la réaction. Il est facile de constater qu'étant donné un certain poids très faible de morphine, cette morphine étant en solution dans un certain volume d'eau, le perchlorure de fer ne donnera aucune coloration. Avec le même poids de morphine sèche ou de sel de morphine, on obtient une réac-

tion colorée très sensible en versant d'abord les traces de sel ferrique sur l'alcaloïde, puis en ajoutant au bout de quelques secondes un volume d'eau égal à celui dans lequel le sel de morphine était en dissolution.

Permanganate de potasse. — Avec le permanganate de potasse, une solution de morphine prend une couleur verte.

Sels d'or et d'argent. — La morphine réduit les sels d'or en produisant une couleur bleue et un dépôt d'or métallique. Il en est de même des sels d'argent, mais l'action est plus lente.

Sulfate de cuivre. — Une solution ammoniacale de sulfate de cuivre, sans grand excès d'ammoniaque, donne, avec la morphine, un précipité vert émeraude.

Sels de morphine. — La morphine verdit le sirop de violettes et sature les acides en donnant des sels qui s'obtiennent en traitant la morphine par des solutions acides faibles. Les sels conservent la même amertume que la morphine, mais cette amertume est perçue plus rapidement, vu la solubilité plus grande des sels. Ils sont généralement cristallisables, solubles, comme il vient d'être dit, dans l'eau et dans l'alcool, et insolubles dans l'éther.

Les réactifs généraux des alcaloïdes y décèlent la morphine. Ils précipitent par les carbonates alcalins et par l'ammoniaque. Il faut cependant éviter d'ajouter cette base en trop grand excès, car la morphine, surtout au moment de la précipitation, est facilement soluble dans l'ammoniaque. En tout cas, sous l'influence de la chaleur, l'excès d'ammoniaque disparaît et la morphine se précipite.

Additionnés d'acide tartrique, puis sursaturés par un bicarbonate alcalin, les sels de morphine précipitent.

Le tannin et l'infusion de noix de galle forment dans leurs solutions un précipité blanc. Le phosphate de soude produit un précipité cristallin très soluble dans l'acide chlorhydrique. Nous allons passer en revue les principaux.

Acétate de morphine. — C'est un sel très cristallisable et dont la solution se décompose partiellement lorsqu'on l'évapore à chaud; il y a dégagement d'acide acétique et séparation de cristaux de morphine. Une évaporation rapide laisse un résidu qui ne présente point l'aspect cristallin.

Il est en cristaux groupés en aigrettes ou en choux-fleurs, très solubles dans l'eau, moins solubles dans l'alcool (1 partie de morphine dans 2 1/2 parties d'eau à 15°.5 c.)

D'après Soubeiran, l'acétate de morphine s'obtient à peine coloré et entiè-

rement soluble lorsqu'on prend deux parties de morphine finement pulvérisée, et qu'on ajoute une partie d'acide acétique pyroligneux à 8°; le mélange trituré ne tarde pas à se prendre en une masse qui, séchée à l'air libre et réduite en poudre, se conserve bien dans un flacon à l'abri du contact de l'air.

Aspartate de morphine. — L'aspartate a l'aspect d'une masse gommeuse présentant des indices de cristallisation; il est soluble dans l'eau.

Bromhydrate de morphine. — Il cristallise en belles aiguilles blanches d'un centimètre de longueur, solubles dans l'alcool. L'usage journalier que les médecins font de ce sel pour les injections hypodermiques demande qu'il soit obtenu à l'état de pureté le plus parfait. Le mode de préparation indiqué par Patrouillard ne laisse rien à désirer. On prend 4 grammes sulfate de morphine, 80 grammes alcool à 85°, 2 grammes bromure de potassium et 4 grammes eau distillée. On fait dissoudre à l'ébullition le sulfate de morphine dans l'alcool, puis on verse dans cette solution alcoolique le bromure de potassium dissous dans l'eau distillée. On filtre et on lave à plusieurs reprises le résidu insoluble dans l'alcool à 85° chaud. On évapore au bain-marie. On redissout dans une très petite quantité d'eau bouillante et, par le refroidissement et une évaporation lente, on obtient le bromhydrate parfaitement cristallisé et incolore.

Butyrate de morphine. — Ce sel cristallise dans le système orthorhombique sous la forme de tétraèdres irréguliers, et les cristaux peuvent atteindre un volume de deux centimètres cubes; ils exhalent l'odeur de l'acide butyrique. Le butyrate de morphine est soluble dans l'eau. 100 parties d'eau à 12°.5 dissolvent 13.88 parties de ce sel; l'alcool froid le dissout assez bien; il est neutre aux réactifs colorés.

On l'obtient en faisant dissoudre à chaud de la morphine dans une solution d'acide butyrique; la solution se colore toujours au contact de l'air, et les cristaux de cette première cristallisation sont d'une nuance blond pâle; ils se ternissent à l'air sec; on les conserve en les laissant séjourner dans l'eau mère ou dans l'essence de térébenthine.

Carbonate de morphine. — Ce sel cristallise en prismes courts solubles dans 4 parties d'eau. Il ne se forme que lorsque la morphine est mise en contact avec de l'eau chargée d'acide carbonique sous pression. La base se dissout, et si l'on refroidit fortement la solution, le carbonate de morphine se dépose.

L'addition d'un carbonate alcalin à un sel de morphine précipite de la morphine libre, et non de la morphine carbonatée.

Chlorate de morphine. — Il est en prismes minces et longs facilement altérables par la chaleur.

Chlorhydrate de morphine. — Le chlorhydrate de morphine se présente sous l'aspect d'aiguilles soyeuses ou en cristaux grenus tantôt allongés, tantôt courts, appartenant au système rhombique à quatre pans. C'est un sel inodore, très amer, neutre aux papiers réactifs, soluble dans 20 à 24 parties d'eau à 15°5 c. Sa solubilité croît avec l'élévation de la température. Il se dissout dans moins de 1 partie d'eau bouillante; il est encore plus soluble dans l'alcool.

Il renferme 14.38 p. c. d'eau et 80 p. c. de morphine cristallisée. Les trois molécules d'eau qu'il renferme se dégagent à 130°; chauffé à 200° en vase clos avec de l'alcool, il noircit; à l'ouverture du tube, il n'y a pas de dégagement de gaz, et la liqueur contient de faibles proportions d'éther. Le sel qui a servi à éthériser l'alcool peut cristalliser de nouveau; chauffé au rouge sur une lame de platine, il disparaît sans résidu. La solution aqueuse, traitée par un excès de potasse caustique, fournit un liquide limpide.

Pour le préparer, on prend: Morphine pulvérisée, 3 parties, acide chlorhydrique, 1 partie; eau distillée, 4 parties. On chauffe l'eau et l'acide au bain-marie et on ajoute peu à peu la morphine jusqu'à ce qu'elle cesse de se dissoudre. On filtre le liquide bouillant et on laisse refroidir lentement. Après vingt-quatre heures de repos, on verse la masse cristalline sur une toile fine et on la fait sécher à une très douce chaleur.

Chloromercurate de morphine. — On fait dissoudre dans l'eau et séparément du chlorhydrate de morphine et du sublimé, et on mélange les deux liqueurs. Il se produit un précipité blanc et cristallin. La solution filtrée abandonne au bout de quelque temps un grand nombre de cristaux longs et soyeux qui présentent la même composition que le précipité. Le précipité et les cristaux sont blancs, très peu solubles à froid dans l'eau, l'alcool et l'éther, assez solubles dans l'alcool bouillant, qui, en refroidissant, abandonne le chloromercurate cristallisé. Il est très soluble dans l'eau chlorhydrique, qui, par évaporation spontanée, l'abandonne en gros cristaux.

Chloroplatinate de morphine. — C'est un précipité jaune caillebotté, qui se ramollit dans l'eau chaude et devient résineux. L'eau en retient cependant une petite quantité qui, par refroidissement et évaporation à une très douce chaleur, cristallise.

Lorsqu'on chauffe un mélange de morphine et de chlorure platinique, il se fonce et paraît presque noir. Il y a probablement, dans ce cas, oxydation d'une partie de la morphine : Blyth a constaté la formation de chloroplatinate d'un alcali particulier, d'un acide brun foncé insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, dont les sels de potasse et d'ammoniaque sont solubles et le sel d'argent insoluble.

On l'obtient en versant une solution de chlorure de platine dans une solution de chlorhydrate de morphine.

Cyanurate de morphine. — Sel cristallisant en prismes. Les cristaux contiennent de l'acide cyanurique libre qu'on ne peut séparer par recristallisation, car il y a décomposition du produit formé.

Formiate de morphine. — Ce sel cristallise en prismes très solubles dans l'eau.

Fluorhydrate de morphine. — Sel cristallisant en longs prismes peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool et l'éther.

Gallotannate de morphine. — Le gallotannate de morphine est le précipité qui se forme lorsqu'on ajoute une solution d'un sel de morphine à une solution de tannin.

Iodhydrate de morphine. — Ce sel cristallise en étoiles formées par de longues aiguilles soyeuses et brillantes. L'eau de cristallisation qu'il contient disparaît à 100°, mais elle est résorbée par l'exposition à l'air. A froid, il est peu soluble ; l'eau bouillante le dissout abondamment.

Il est susceptible de se combiner à l'iode pour donner $C^{34}H^{19}Az0^{6}HI,I^{3}$. Ce composé est presque noir, et constitué par une réunion de petits cristaux. Il est difficilement soluble dans l'eau froide, facilement soluble dans l'alcool bouillant et spécialement dans l'éther chaud. Bauer admet l'existence de la combinaison $(C^{34}H^{19}Az0^{6})^{2}I^{3}$.

L'iodhydrate est susceptible de se combiner à l'iodure mercurique pour donner un iodhydrate de morphine et d'iodure mercurique $C^{34}H^{19}Az0^{6}HI, Hg^{2}I^{2}$.

On le prépare en dissolvant de la morphine dans de l'acide iodhydrique ou en décomposant l'acétate de morphine par l'iodure de potassium. Les produits obtenus par ces deux méthodes sont identiques.

Isovalérianate de morphine. — Il est en gros cristaux rhombiques toujours hémièdres.

Lactate de morphine. — A l'état de pureté, ce sel est incolore, sans odeur, d'une saveur amère; l'eau à 13° en dissout 10.8 p. c.; il est soluble en toutes proportions dans l'eau bouillante ; beaucoup moins soluble dans l'alcool, à peine soluble dans l'éther à froid, ainsi que dans le chloroforme et l'huile d'olive, soluble dans la potasse, insoluble dans l'ammoniaque ; ses cristaux blanchissent au contact de cet alcali. Le lactate neutre de morphine cristallise dans le système du prisme oblique à base rectangulaire ; ce sel paraît être la plus remarquable des combinaisons de la morphine, tant par la limpidité, l'éclat, le netteté et la grosseur de ses cristaux que par son inaltérabilité à l'air.

Méconate de morphine. — Le méconate de morphine est incristallisable, il est soluble dans l'eau et dans l'alcool (1 partie dans 34 parties d'eau à 15°.5 c.). C'est vraisemblablement à cet état qu'existe la morphine dans l'opium.

Malate de morphine. — Ce sel est insoluble dans l'eau; il est incristallisable.

Mellate de morphine. — Ce sel acide a été préparé par Karmrodt. Il est obtenu en petites aiguilles fines, en faisant dissoudre à chaud la morphine dans une solution d'acide mellique. Il est insoluble dans l'alcool et dans l'éther.

Minate de morphine. — Au contact de l'eau chaude, l'acide minique, qui y est soluble, ainsi que la morphine, se dissolvent mutuellement avec facilité. La dissolution neutre ne donne pas de cristaux.

Nitrate de morphine. — Il est sous forme d'aiguilles réunies en étoiles, solubles dans une partie et demie d'eau. On l'obtient avec la morphine et l'acide azotique étendu.

Oxalate de morphine. — Sel doué d'un assez grand éclat, incolore et diaphane, friable, sans odeur, très amer, cristallisé dans le système orthorhombique. Il est soluble dans l'eau, qui en dissout 4.6 p. c.; à peu près insoluble dans l'alcool, soluble à froid dans la potasse, insoluble dans l'ammoniaque, il est inaltérable à l'air.

Perchlorate de morphine. — Il se présente sous l'aspect d'aiguilles blanches réunies en aigrettes, assez solubles dans l'eau et dans l'alcool. Il fait explosion au-dessus de 150°.

Phosphate de morphine. — Il existe un sel neutre cristallisé en cubes et un sel acide.

Sulfate neutre de morphine. — Le sulfate neutre cristallise en aiguilles prismatiques groupées en faisceaux, très solubles dans l'eau et dans l'alcool, inaltérables à l'air. Chauffé sur une lame de platine, il brûle sans laisser de résidu. Il se dissout complètement dans un excès de potasse caustique. Sa solution aqueuse ne précipite ni par le nitrate d'argent, ni par le bicarbonate de soude. On le prépare comme suit :

On prend 1 partie de morphine, 3 parties d'eau et une quantité suffisante d'acide sulfurique dilué. On met la morphine et l'eau dans une capsule de verre, placée au bain-marie; on ajoute peu à peu l'acide sulfurique dilué jusqu'à solution entière de la morphine, en prenant soin de n'en pas verser un excès. On filtre la liqueur; on évapore pour faire cristalliser. On reprend par l'alcool et on purifie par plusieurs cristallisations.

Sulfate acide de morphine. — Obtenu en sursaturant par l'acide sulfu-

rique le sulfate neutre, évaporant à siccité, et enlevant l'excès d'acide par l'éther. Il cristallise en aiguilles brillantes et soyeuses, solubles dans 32 parties d'eau froide et dans 1,050 parties d'alcool froid.

Sulfocyanate de morphine. — Il cristallise en petits cristaux aiguillés fusibles à 100°. On l'obtient en saturant de la morphine en solution alcoolique par une solution d'acide sulfocyanhydrique.

Tartrate neutre de morphine. — On mélange de la morphine à une solution de tartrate acide de potasse jusqu'à neutralisation. Par concentration, il se sépare d'abord du tartrate acide de potasse, puis du tartrate neutre de morphine. En évaporant davantage, on séparerait du tartrate neutre de potasse.

Le même sel est obtenu plus simplement en mettant en digestion de la morphine et de l'acide tartrique et en évaporant.

Il perd une partie de son eau de cristallisation à la température ordinaire, et la totalité à 130°.

Le tartrate de morphine est une poudre blanche, analogue d'aspect au chlorhydrate de la même base, d'un goût amer, très soluble dans l'eau froide, bien que cette solution soit un peu louche. Sa solubilité est considérable et sans aucun adjuvant. On doit de préférence se servir d'eau chaude pour dissoudre ce sel.

Selon le docteur E. Stuart, ce sel constitue la meilleure préparation de morphine pour les injections hypodermiques. La solution de tartrate de morphine présente les avantages suivants :

1° Elle ne détermine aucune irritation, pas plus que si l'on injectait de l'eau ordinaire ;

2° Elle se conserve pendant très longtemps ;

3° Sa préparation est prompte et facile.

La grande solubilité du tartrate de morphine en fait un médicament très commode à administrer par la bouche sous un petit volume.

Tartrate acide de morphine.— Obtenu par addition d'un équivalent d'acide tartrique à un équivalent du tartrate neutre de morphine.

L'évaporation de cette solution donne des cristaux prismatiques rectangulaires. A 140°, il perd son eau de cristallisation.

Urate de morphine. — Sel altérable, obtenu en gros prismes lorsqu'on fait bouillir de l'acide urique, de la morphine et de l'eau, qu'on filtre bouillant et qu'on laisse refroidir.

Procédé pour le contrôle des sels de morphine. — Le meilleur procédé que l'on puisse employer pour l'essai des sels de morphine est, sans contredit, celui dont on se sert pour le titrage de l'opium. En effet, si la morphine peut être

exactement dosée dans une matière très complexe, à plus forte raison le sera-t-elle dans un composé défini. Lallieu, pharmacien, conseille celui que Fordos a fait connaître, et que nous donnons plus loin.

Pour l'appliquer au chlorhydrate de morphine, il suit la marche suivante : On pèse 1 gramme de ce sel que l'on fait dissoudre dans 40 c. c. d'alcool à 85°, plus 20 c. c. d'eau distillée ; on y ajoute ensuite 20 c. c. d'ammoniaque diluée (8^{gr}5 d'ammoniaque liquide d'une densité de 0.92 pour un demi-litre de liqueur). L'opération se fait dans un petit flacon susceptible d'être bien bouché. La solution, qui doit être limpide et incolore, est agitée, puis abandonnée à elle-même pendant deux à trois jours. La plus grande partie de la morphine cristallise ; il n'en reste dissoute que 95 milligrammes : cette quantité est invariable pour la température ordinaire.

Pour doser les cristaux, on prend deux petits filtres en papier de Berzélius et de même poids, l'un servant de tare à l'autre. Dans l'un des deux, on recueille tous les cristaux qu'on lave ainsi que le filtre, avec un peu d'eau distillée, on le dessèche, de même que la tare, à une température peu élevée, — 70° à 80°, — jusqu'à poids constant. Comme le chlorhydrate de morphine fournit 80.5 p. c. de base cristallisée (= 76.4 anhydre), on doit obtenir, avec un sel pur renfermant exactement six molécules d'eau, 0.805 — 0.095 = 71 centigrammes de morphine. On s'assure ensuite que les cristaux ne perdent rien de leur poids par des lavages successifs avec de l'éther d'abord et avec du chloroforme ensuite. Ces lavages s'effectuent sans changer de filtre.

Si l'on obtenait une quantité de cristaux inférieure à 71 centigrammes, la différence occasionnée par les impuretés, étant multipliée par 1,242, indiquerait la proportion de ces impuretés. En effet, 0.805 de morphine cristallisée correspondant à 1 de chlorhydrate, on aura pour le multiplicateur : = 0.805 $\times$ x, x = 1,242. Obtient-on, par exemple, 67 centigrammes de cristaux, le déficit est de 4 p. c. (= 0.71 — 0.67) de morphine cristallisée ; en multipliant ce nombre par 1.242, on aura 4.97, nombre qui exprimera les pour cent de chlorhydrate remplacés par des matières étrangères.

Lorsque le sel est pur, on s'en aperçoit immédiatement, car la cristallisation se produit aussitôt sous forme d'une multitude de petits cristaux. Au contraire, elle est d'autant plus retardée que le sel est moins pur, et, dans ce cas, les cristaux sont d'autant moins nombreux et plus gros. En outre, comme il arrive presque toujours, les cristaux et la liqueur sont plus ou moins jaunâtres au lieu d'être incolores. Quant aux résultats numériques, ils sont exacts.

Après cette opération, bien qu'elle soit des plus simples, il ne nous paraît

guère possible qu'une falsification puisse échapper, car cet essai écarte toute substance soluble soit dans l'alcool faible, de même que celles qui sont insolubles dans l'alcool à 85°; il écarte également tous les sels solubles ou ceux dont la base est immédiatement précipitable par l'ammoniaque dans l'alcool faible.

Ce procédé permet donc de constater si le produit est pur ou s'il ne l'est pas, et, dans ce dernier cas, de connaître sa teneur en substance pure. C'est tout ce qu'il importe au pharmacien d'obtenir. Cependant, si l'on avait à rechercher la matière qui aurait servi à la falsification, on pourrait le faire de la manière suivante :

La dissolution, séparée des cristaux, sera réduite par évaporation à environ 8 c. c., puis versée dans un petit vase à précipiter et additionnée d'ammoniaque en faible excès légèrement perceptible à l'odorat; on couvira le vase d'une feuille d'étain et on laissera cristalliser pendant une couple de jours.

Lorsque les cristaux ne seront formés que de morphine, étant lavés sur un filtre avec un peu d'eau et desséchés, ils ne pèseront que 75 milligrammes, attendu que 2 centigrammes de morphine restent dissous à la faveur du chlorhydrate d'ammoniaque. S'il en est ainsi, le liquide filtré, évaporé dans un petit creuset de platine et desséché à l'étuve, laissera un résidu dont on aura à retrancher à la fois 2 centigrammes de morphine, plus le poids de chlorhydrate d'ammoniaque. Celui-ci est de 142 milligrammes avec un sel pur, mais pour un sel falsifié, il faudra le réduire proportionnellement au déficit constaté par la première opération; ce sera donc un maximum de 162 milligrammes à retrancher. L'excédent représentera la proportion des substances étrangères et le résultat devra concorder avec celui qu'on aura obtenu en premier lieu. C'est dans ce résidu que l'on recherchera la substance étrangère.

Il convient aussi de ne pas perdre de vue que l'addition d'un corps étranger peut ne former qu'une partie de la fraude et que ce sel est susceptible de dissimuler un notable excès d'humidité, ce que la dessiccation ferait d'ailleurs connaître.

Récemment, nous avons essayé plusieurs échantillons de ce sel; ils ont présenté des titres variant de 97.5 à 87.5 p. c. Plusieurs contenaient du sucre, ou peut-être de la mannite.

Le chlorhydrate est celui des sels de morphine qui semble avoir aujourd'hui prévalu dans la pratique. Il présente donc un intérêt particulier, et il importe en conséquence de réagir contre une confiance que la situation ne paraît pas justifier suffisamment, afin d'arriver pour ce médicament, à l'état de choses satisfaisant que l'on a obtenu pour le sulfate de quinine et autres produits.

Les autres sels de morphine sont essayés de la même manière, mais en modifiant les bases du calcul conformément au poids moléculaire de chacun d'eux.

P. S. La liqueur ammoniacale employée pour cet essai, et dont la composition se trouve indiquée plus haut, présente une force telle que 50 c. c. saturent 10 c. c. d'acide normal. Les 20 c. c. contiennent par conséquent 68 milligrammes d'alcali, et, comme il n'en faut que 46 milligrammes pour décomposer 1 gramme de chlorhydrate de morphine, il s'ensuit qu'un excès suffisant en est assuré; si l'on employait de l'ammoniaque liquide d'une densité sensiblement différente de 0.92, il faudrait modifier les proportions du mélange. On se servirait pour cela de la table de Davy. Au surplus, la force du réactif peut être constatée au moyen d'un acide normal; il suffit qu'elle soit approximative.

Préparation de la morphine. — Il existe plusieurs procédés pour préparer la morphine. Nous donnons ceux qui sont le plus habituellement suivis.

1° *Procédé Merck.* — On épuise l'opium par de l'eau froide, le liquide est évaporé à consistance de sirop épais à une douce chaleur et est additionné, encore chaud, de carbonate de soude pulvérisé; ce corps est ajouté tant qu'il se dégage de l'ammoniaque.

Après vingt-quatre heures, le précipité formé est recueilli et lavé à l'eau froide tant que l'eau passe colorée. On traite alors à froid par l'alcool à 85°; on dessèche et on épuise à froid par une dissolution acétique étendue. L'addition de la liqueur acétique ne doit être faite que peu à peu, en attendant, chaque fois, qu'il y ait eu neutralisation de l'acide ajouté. La solution est filtrée, additionnée de noir animal, filtrée et précipitée par l'ammoniaque, en ayant soin de ne point en ajouter un excès. Le précipité bien lavé est dissous dans l'alcool bouillant, et la morphine se sépare cristallisée par refroidissement.

Par concentration des eaux mères, on sépare une nouvelle quantité de morphine.

2° *Procédé Thiboumėry et Mohr.* — La morphine est soluble dans un excès d'eau de chaux et est précipitée de la dissolution par addition de chlorhydrate d'ammoniaque.

L'opium est mis en digestion avec trois fois son poids d'eau chaude, le résidu est exprimé à plusieurs reprises; on concentre et on verse peu à peu dans un lait de chaux bouillant : pour 4 parties d'opium on emploie 1 partie de chaux et 6 à 8 parties d'eau. Après quelques instants d'ébullition on passe sur une toile, le résidu est exprimé et repris une fois ou deux par un peu d'eau bouillante.

Les liqueurs obtenues sont évaporées à une douce chaleur, jusqu'à ce que leur poids s'élève environ au double de l'opium.

Après nouvelle filtration, elles sont portées à l'ébullition et mélangées avec du sel ammoniac. Il se produit ainsi un précipité de morphine qui augmente peu à peu pendant le refroidissement.

Le précipité lavé est repris par l'acide chlorhydrique, et, après décoloration par le noir animal, on fait cristalliser le chlorhydrate.

La narcotine étant insoluble dans l'eau de chaux, il en résulte que la morphine obtenue ne contient pas cet alcaloïde.

Lorsque, par suite du procédé de préparation, une morphine obtenue est mélangée de narcotine, on pourrait les séparer par l'action de la chaux.

3° *Procédé Wittstock.* — Pour avoir de la morphine exempte de narcotine, Wittstock utilise la propriété que possède la narcotine, d'être précipitée par une solution de sel marin.

Le procédé est le suivant :

1 partie d'opium divisé est mise en digestion pendant six heures avec 8 parties d'eau, additionnée de 2 parties d'acide chlorhydrique concentré.

Après refroidissement, on décante la solution et on reprend deux fois l'opium dans les mêmes conditions. Tous les liquides étant réunis, on y ajoute 4 parties de sel marin. La solution devient laiteuse et, au bout de quelques heures, la narcotine est déposée. La morphine est ensuite précipitée de la solution, par addition d'ammoniaque en léger excès, dans la liqueur légèrement chaude : on laisse déposer douze à quatorze heures. Le précipité de morphine, jeté sur un filtre, est lavé avec un peu d'eau, séché, et épuisé par l'alcool à 82°. L'alcool sépare, en ne les dissolvant point, les méconates, malates, phosphates, matières colorantes, etc. L'alcool étant chassé par distillation laisse de la morphine encore légèrement colorée, et retenant parfois un peu de narcotine. Le résidu est repris par de l'acide chlorhydrique étendu, et la dissolution filtrée est évaporée à cristallisation. La masse cristalline est comprimée entre deux feuilles de papier buvard.

Le chlorhydrate de narcotine reste dans les eaux mères.

Le chlorhydrate de morphine est purifié par recristallisation, et la morphine pure est obtenue en décomposant le chlorhydrate par l'ammoniaque.

4° *Procédé Robertson.* — Ce procédé a été légèrement modifié par Robiquet et Grégory. On épuise l'opium, bien divisé, d'abord par le triple de son poids d'eau froide; on renouvelle le même traitement une seconde fois en employant un même poids d'eau que dans la première opération. On ajoute à la solution du marbre en poudre (un dixième du poids de l'opium), et on évapore à 65-75°, en consistance sirupeuse. On reprend la masse refroidie

par un poids d'eau égal à trois fois le poids de l'opium traité et, par filtration, on sépare un dépôt de méconate de chaux. On évapore au quart du volume primitif et dans la liqueur encore chaude on ajoute du chlorure de calcium (50 grammes par kilogramme d'opium) et de l'acide chlorhydrique (8 grammes par kilogramme d'opium). On abandonne ce mélange à lui-même pendant quinze jours et, au bout de ce temps, on sépare le dépôt cristallin formé; il est exprimé dans un linge, délayé dans un peu d'eau, et exprimé de nouveau, cette opération pouvant être répétée plusieurs fois.

Le sel exprimé est dissous dans l'eau bouillante, mis à cristalliser, exprimé de nouveau, dissous dans un poids d'alcool triple du poids d'opium traité, et additionné de un dixième de charbon animal. De la liqueur filtrée et décolorée on précipite la morphine au moyen d'un léger excès d'ammoniaque.

5° *Autre procédé.* — On coupe l'opium en tranches minces et on le fait macérer pendant vingt-quatre heures dans 7 à 8 fois son poids d'eau distillée; il se laisse alors malaxer avec facilité. Le liquide est décanté, le résidu exprimé, et l'opium repris par un peu d'eau pour en extraire tous les principes solubles.

On évapore la solution à consistance d'extrait, et l'extrait, repris par l'eau, laisse sans la dissoudre de la narcotine, des matières résinoïdes grasses et colorantes; on sépare avec le filtre.

La solution est concentrée à 5° Baumé; une fois refroidie, on y ajoute une petite quantité d'ammoniaque (10 grammes environ pour 1 kilogramme d'opium); cette ammoniaque précipite une nouvelle quantité de matières qui ne sont point de la morphine. Ces substances étant séparées par filtration, on porte la solution à l'ébullition; on ajoute à ce moment un excès d'ammoniaque et on maintient l'ébullition quelques minutes pour chasser l'excès de cette base; on laisse refroidir, et la morphine est recueillie sur un filtre et lavée à l'eau froide

Cette morphine impure est purifiée par transformation en chlorhydrate, cristallisation de ce sel, séparation, redissolution et reprécipitation par l'ammoniaque employée en quantité telle que la liqueur ne présente qu'une très faible odeur ammoniacale.

La morphine ainsi obtenue est pulvérulente et légèrement jaunâtre; on l'obtient cristallisée et absolument blanche en la dissolvant à l'ébullition dans de l'alcool à 88-90°, auquel on a ajouté un peu de noir animal; la solution est filtrée bouillante et abandonne par refroidissement la morphine en longs cristaux blancs.

Comme la morphine est assez soluble dans l'alcool, on concentre les eaux

mères alcooliques, et il s'en sépare une nouvelle quantité ; mais ce produit est moins blanc que les premiers cristaux séparés.

Dosage de la morphine dans l'opium. — Les procédés de dosage de la morphine dans l'opium sont très nombreux, et souvent ils ne sont que des modifications les uns des autres. Nous ne saurions songer à les donner tous ; il nous suffira de rapporter les plus connus et ceux qui donnent les meilleurs résultats.

Procédé Payen et Couerbe. — On prend 25 grammes d'opium divisé en tranches minces et on les laisse macérer dans 150 grammes d'eau pure. Après vingt-quatre heures, on triture, on sépare le liquide, on reprend par un peu d'eau et on exprime. On ajoute à la liqueur filtrée un excès de chaux hydratée : on porte le mélange à l'ébullition pendant environ cinq minutes, on filtre, on acidule par l'acide chlorhydrique et on précipite ensuite la morphine par l'addition d'ammoniaque dont on chasse l'excès à l'ébullition.

La morphine recueillie et lavée avec de l'eau alcoolisée est dissoute dans un peu d'alcool à 33° bouillant. Elle cristallise par refroidissement, est lavée à l'éther pour séparer la narcotine, séchée et pesée.

Procédé Merck. — Faire bouillir 16 grammes d'opium et 250 grammes d'alcool, filtrer, reprendre le résidu par 125 grammes d'alcool. Évaporer à siccité après addition d'un peu de carbonate de soude. Délayer la masse dans l'eau, décanter, laver le résidu avec un peu d'eau, mettre en contact pendant une heure avec 30 grammes d'alcool à 85°, sécher le précipité séparé par filtration ; le dissoudre dans 16 grammes de vinaigre distillé étendu d'eau. La solution filtrée est précipitée par un léger excès d'ammoniaque.

Au bout de douze heures, on recueille, sèche et pèse le précipité.

Procédé Guillermond. — 15 grammes d'opium sont délayés dans un mortier avec 60 grammes d'alcool à 71°. On sépare le liquide, on exprime et on reprend par 40 grammes de nouvel alcool. On réunit le tout dans un flacon à large ouverture contenant 4 grammes d'ammoniaque. Douze heures après, la morphine est précipitée sur les parois du flacon.

La narcotine est en petites aiguilles blanches et légères. Les cristaux sont lavés sur un filtre et la narcotine séparée par décantation.

M. Mialhe recueille tous les cristaux, les sèche, les pulvérise et les lave à l'éther.

M. de Vry, admettant que la morphine décompose le sulfate de cuivre en sous-sulfate de cuivre, qui précipite en même temps qu'elle se transforme en sulfate, sépare par filtration la narcotine et le sel de cuivre précipité.

La liqueur filtrée contient du sulfate de morphine et l'excès de sulfate de cuivre. On sépare le cuivre par l'hydrogène sulfuré et on précipite la morphine par l'ammoniaque.

Procédé Fordos. — L'opium est épuisé par l'eau comme dans le procédé Payen et Couerbe. Le tiers de la liqueur obtenue est additionné d'ammoniaque jusqu'à ce qu'il présente une légère odeur ammoniacale; le volume de liqueur alcaline employée est déterminé avec une burette.

Les deux autres tiers sont additionnés de leur volume d'alcool, ajoutés au premier tiers, puis on y verse un volume d'ammoniaque double de celui versé primitivement, et on laisse le tout dans un flacon bouché pendant deux ou trois jours. Les cristaux sont séparés, lavés, séchés et traités pour enlever la narcotine par un peu de chloroforme.

Procédé Regnault. — Ce procédé utilise ce qu'il y a de bon dans les procédés Guillermond et Fordos.

1 partie d'opium est traitée par 3 parties d'alcool à 70°. Le contact dure douze heures à 35° environ. On agite de temps en temps. On sépare le liquide, on reprend le marc par 1 partie d'alcool à 70°, et après quelques minutes de contact, on jette sur un filtre. On lave sur le filtre avec 2 parties d'alcool.

On détermine sur le tiers de la liqueur alcoolique la quantité d'ammoniaque nécessaire pour que l'odeur en soit sensible à l'odorat. On réunit les deux autres volumes et on ajoute un volume d'ammoniaque double du volume ajouté d'abord. Après avoir attendu douze à quinze heures, le précipité mixte de morphine et narcotine est séparé, lavé avec quelques gouttes d'alcool à 40° centigrade, séché à 100°, broyé dans un mortier avec du chloroforme, versé de nouveau sur le filtre, et arrosé encore avec du chloroforme.

On sèche et on pèse.

Procédé Fluckiger. — On prend 8 grammes de poudre d'opium séchée à l'air et on la fait macérer pendant six heures avec 90 grammes d'eau froide. On filtre pour recueillir 42^{gr}50 de liquide, ce qui doit représenter 4 grammes d'opium, on y ajoute 12 grammes d'alcool de densité = 0.83, 10 grammes d'éther de densité = 0.728 et 1^{gr}50 d'ammoniaque de densité — 0.96. Au bout de vingt-quatre heures, on sépare avec le filtre le précipité de morphine qui s'est formé; on le lave avec 10 grammes d'un mélange d'éther et d'alcool à parties égales. Il est séché à 100°, et au chiffre obtenu, on ajoute 0^{gr}088 de morphine hydratée.

Procédé Langlois et Portes. — 1° Prélever sur un échantillon moyen 7 grammes d'opium;

2° Peser 3 grammes de chaux éteinte;

3° Mesurer 70 c. c. d'eau distillée; pister soigneusement l'opium et la chaux en ajoutant l'eau par fraction;

4° Jeter le tout sur un filtre et recueillir 53 c. c. de la liqueur;

5° Ajouter au liquide 10 c. c. d'éther et agiter;

6° Dissoudre dans cette liqueur 3 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque en poudre; agiter pour favoriser la dissolution et laisser reposer pendant deux heures;

7° Décanter l'éther, le remplacer par une nouvelle quantité, agiter et décanter de nouveau;

8° Recueillir le précipité de morphine sur un filtre sans plis;

9° Après lavage du précipité, le dessécher et le peser ou le dissoudre dans une liqueur acide titrée et le doser volumétriquement; il est préférable de peser.

Procédé Petit. — On prend 15 grammes de l'opium à essayer et on les délaye dans 75 grammes d'eau distillée. On jette sur un filtre et on prend 55 grammes de la liqueur filtrée, ce qui représente 10 grammes d'opium. On y ajoute 3 c. c. d'ammoniaque et on agite. Le dépôt de morphine se fait rapidement sous forme de poudre cristalline. On laisse reposer un quart d'heure et l'on ajoute ensuite 27 grammes d'alcool à 95°. Après avoir agité à plusieurs reprises, on laisse de nouveau déposer une demi-heure et on jette sur un filtre taré. On lave l'alcaloïde sur filtre avec l'alcool à 50°. Après le lavage, il ne reste plus qu'à sécher et peser.

Par ce procédé, la morphine est complètement précipitée sous forme de cristaux à peine colorés et la proportion de narcotine est assez faible pour être au besoin négligée dans les essais commerciaux. En effet, le traitement par la potasse en excès nous a donné, dit M. Petit, pour 1 gramme de produit cristallisé de 1/2 à 4 centigrammes de résidu.

Pour les dosages rigoureux, nous avons, continue Petit, mis à profit la propriété de la narcotine de ne pas saturer les liqueurs acides même en présence de la morphine; nous avons titré la quantité d'acide sulfurique que saturaient 25 centigrammes des précipités obtenus.

Pour cela, nous en avons pris 25 centigrammes et nous les avons dissous dans 10 c. c. d'une solution d'acide sulfurique titrée de telle façon que 10 c. c. fusent exactement saturés par 25 centigrammes de morphine pure et séchée à 120°. Cette liqueur contient par litre 4^{gr}30 d'acide sulfurique monohydraté.

D'autre part, nous avons préparé une liqueur de sucrate de chaux dont 10 c. c. saturent exactement 10 c. c. de la liqueur sulfurique. Il ne restait donc qu'à chercher combien 25 centigrammes de morphine prélevés sur les divers dosages avaient saturé de solution sulfurique.

Si les 25 centigrammes saturaient les 10 c. c. de liqueur sulfurique, la

morphine serait pure; dans le cas contraire, la quantité de morphine réelle contenue dans le mélange serait donnée en centièmes par le nombre de dixièmes de centimètres cubes qui ne sont plus nécessaires et qui manquent sur les 10 c. c. employés pour la saturation des 10 c. c. de solution sulfurique non additionnée. Nous avons dit plus haut que la narcotine ne modifie en rien le dosage. En effet, sachant que pour saturer 10 c. c. de liqueur sulfurique, il fallait 10 c. c. de liqueur de sucrate de chaux ou 25 centigrammes de morphine, nous avons dissous 25 centigrammes de morphine et 25 centigrammes de narcotine dans 20 c. c. de liqueur sulfurique et nous avons constaté que pour saturer l'excès d'acide, il fallait exactement 10 c. c. de solution de sucrate de chaux. Donc, sur les 25 c. c. employés, 10 ont été saturés par la morphine et 10 sont restés non saturés.

Ce procédé a l'avantage d'être rapide et de donner exactement la proportion de morphine.

Procédé Yvon. — Dans ce procédé, la quantité de morphine contenue dans une solution est déterminée par l'évaluation de son pouvoir rotatoire. Avant de faire connaître le mode d'opérer, nous croyons devoir donner les renseignements suivants :

Si l'on dissout 1 gramme de morphine pure et cristallisée dans l'acide acétique, chlorhydrique ou sulfurique, qu'on étende d'eau de façon à obtenir un volume de 110 c. c. et qu'on examine dans le tube de 20 centimètres, on observe une déviation de 10 saccharimétriques vers la gauche; cette déviation est double pour 2 grammes de morphine, elle est réduite de moitié si la solution ne renferme plus que 50 centigrammes de cet alcaloïde. Chaque degré saccharimétrique représente donc 1 décigramme de morphine et le dernier donne le centigramme.

Si on opère sur 10 grammes d'opium et qu'on fasse avec la morphine contenue dans cet opium une solution ayant un volume de 110 c.c., chaque degré de déviation représentera 1 décigramme pour ces 10 grammes et par suite 1 gramme p. c.

Il faut prendre un échantillon sur tous les morceaux qui composent le lot à examiner, et comme chaque morceau peut ne pas être homogène, il est indispensable de se servir d'une sonde qui traverse le pain et cela sans laisser de traces bien apparentes de cette prise d'essai, ce qui est important au point de vue commercial.

On prélève de cette façon 8 grammes d'opium, et d'autre part on pèse 60 grammes d'eau distillée. On place l'opium dans un mortier de porcelaine et on le piste énergiquement avec une très petite quantité d'eau, de façon à obtenir une pâte molle que l'on délaye peu à peu dans la totalité de l'eau. On

jette sur un filtre et l'on recueille dans un flacon taré et pouvant être bouché à l'émeri 40 grammes de soluté. Ces 40 grammes représentent d'une façon suffisamment exacte 5 grammes d'opium.

On met ensuite égoutter le marc sur un autre flacon, puis on rabat les bords du filtre et on le charge avec un poids sur l'entonnoir même pour l'exprimer modérément. De cette façon, on recueille encore 10 grammes de liquide. On les place dans un vase à précipiter et, au moyen d'une burette divisée en dixièmes de centimètre cube, on y verse assez d'ammoniaque pour qu'il y en ait un léger excès sensible à l'odorat. On note cette quantité. On ajoute alors dans les 40 grammes de soluté d'opium quatre fois autant d'ammoniaque que l'on en a employé pour le premier essai; on agite quelques instants et on laisse reposer. Pendant ce temps on prépare le mélange suivant :

Éther sulfurique à 56°.	10 grammes.
Alcool à 90°.	25 —

On en mesure 10 c. c. que l'on ajoute dans le flacon où la morphine a été précipitée par fraction de 2 c. c. et en agitant vivement chaque fois. Le précipité de morphine devient rapidement grenu et cristallin. On verse alors dans un grand verre à précipiter, on abandonne quelques instants à l'air et l'on fait ensuite traverser par un courant d'acide carbonique. L'éther se vaporise et la morphine se dépose en petits grains très blancs. On laisse reposer jusqu'à ce que la liqueur surnageante se soit éclaircie. On décante alors dans un petit filtre rapide, puis on fait tomber la morphine et on lave le verre et le précipité avec de l'eau distillée, renfermant, pour 50 grammes, 10 grammes de la solution éthérée alcoolique. On laisse égoutter, puis l'on place l'entonnoir et son contenu sur une éprouvette graduée, et l'on arrose le précipité avec de l'acide acétique dilué à 4 p. c. d'eau. On arrête l'affusion lorsque le liquide s'écoule incolore et qu'il ne reste plus sur le filtre qu'une poudre très blanche. Cette poudre est de la narcotine; on s'assure au moyen du réactif de Frödhe qu'elle ne contient plus de morphine, pas plus que la dernière goutte du liquide qui s'est écoulé.

On parfait alors, soit avec de l'eau distillée, soit avec une solution d'acide sulfureux, un volume de 55 c. c. On filtre et on examine dans le tube de 20 centimètres. Le nombre de degrés sacharimétriques indique la proportion p. c. de morphine à la condition toutefois qu'il ne soit pas entré de narcotine dans la solution; car alors le chiffre trouvé serait trop faible. On agite alors 40 c. c. de la solution avec 20 c. c. de chloroforme; on laisse déposer; avec un tube effilé on enlève le chloroforme et on le remplace par une autre

dose de 10 c. c.; on agite et, après repos, on décante la solution d'acétate de morphine. On filtre et on examine dans le tube de 20 centimètres. Si la solution est la même, c'est qu'il n'y avait pas de narcotine. Dans le cas contraire, elle a augmenté, et le dernier chiffre fait connaître la proportion exacte de morphine contenue dans l'opium à essayer. On peut supprimer le premier essai et examiner de suite la solution après l'avoir agitée avec du chloroforme.

Ce mode d'évaluation de la morphine donne, dit Yvon, des résultats aussi précis que la pesée. Il ne peut jamais faire doser trop, ce qui a lieu souvent avec la balance, par suite d'un lavage incomplet du précipité qui laisse encore de la narcotine et des matières colorantes. En combinant les deux procédés on obtient une grande précision. Il suffit en effet de dissoudre dans l'acide acétique ou tout autre, du reste, le précipité de morphine après l'avoir pesé.

Procédé Prescott. — On prend 6gr5 d'opium en poudre sèche, 3 grammes de chaux récemment éteinte avec 1/3 de son poids d'eau, 3 grammes de chlorhydrate d'ammoniaque pulvérisé, 50 c. c. de benzol, 6 c. c. d'éther lavé et 70 c. c. d'eau distillée. On place l'opium dans un filtre de papier de 10 centimètres de diamètre placé sur un entonnoir, on verse le benzol et on couvre. Quand le liquide commence à s'écouler, on ferme l'extrémité de l'entonnoir et on laisse macérer pendant une heure. On ouvre pour que le liquide s'écoule et on verse le reste du benzol. Lorsqu'il ne reste plus de liquide, on dessèche le filtre et son contenu jusqu'à ce que toute odeur de benzol ait disparu. On introduit le contenu du filtre dans un flacon exactement taré, de la capacité de 100 à 120 c. c.; on ajoute la chaux, 20 à 30 c. c. d'eau distillée et on agite pendant quelques minutes. On ferme le flacon, qu'on secoue de temps en temps pour rendre son contenu bien homogène. On ajoute de l'eau jusqu'à ce que le contenu du flacon pèse 74gr5. On fait digérer dans l'eau presque bouillante pendant une heure environ. On laisse refroidir et on complète par une addition d'eau distillée le poids de 74gr5. On filtre en se servant du filtre déjà employé. On reçoit le liquide dans un tube à essai de 80 à 90 c. c. de capacité, marqué d'un trait au volume de 50 c. c.; on laisse couler le liquide jusqu'à ce qu'il affleure à ce trait. Si le liquide écoulé est insuffisant, on presse légèrement le filtre. Le liquide filtré représente 5 grammes d'opium, on l'additionne de 8 gouttes de benzine et de 3 c. c. d'éther lavé, on ferme le tube avec un bouchon et on l'agite, on ajoute alors le chlorhydrate d'ammoniaque, on agite pour favoriser sa dissolution, et on laisse le mélange en repos dans un milieu froid pendant trois heures ou trois heures et demie. Le dépôt est reçu sur un petit filtre taré et mouillé. On le

lave à plusieurs reprises avec quelques gouttes d'eau distillée. On dessèche le filtre à 50° c., on lave son contenu avec les 3 c. c. d'éther mis en réserve, on dessèche de nouveau et l'on pèse. Le poids est celui de la morphine de 5 grammes d'opium.

Procédé Mylius. — En 1872, Stein a proposé d'utiliser la réduction de l'acide iodique par la morphine pour doser celle-ci; il dissolvait dans le chloroforme l'iode mis en liberté et comparait la coloration de la liqueur chloroformique obtenue à celle d'une liqueur préparée de même avec un poids connu de morphine pure.

A la même époque, Neubauer essayait un procédé basé sur la même réduction et dissolvait l'iode dans le sulfure de carbone et dosait cet iode par l'hyposulfite de soude, qu'il agitait énergiquement avec la solution sulfocarbonique. Un dosage d'iode remplaçait ainsi le dosage de morphine.

Mylius a étudié de plus près le procédé de Stein. Après diverses modifications, il conseille d'opérer comme suit :

On prend 50 centigrammes d'opium en poudre, on les porte à l'ébullition avec 10 grammes d'eau, on ajoute 3 grammes d'acétate de plomb, et, après refroidissement, on complète avec de l'eau froide 50 c. c. de solution; on agite, on filtre, on ajoute à la solution claire 15 c. c. d'acide sulfurique concentré. Après une nouvelle filtration, la liqueur doit être limpide. On en introduit 10 c. c dans un tube gradué, on ajoute quelques gouttes d'une solution concentrée d'acide iodique (ou une quantité correspondante d'iodate de potasse mélangé d'acide sulfurique) et 5 c. c. de sulfure de carbone inodore. On agite énergiquement pendant quelques instants et on laisse déposer dix minutes; le sulfure de carbone se sépare coloré en violet par l'iode qu'il a dissous.

D'autre part, avec 10 centigrammes de morphine et 3 grammes d'acide sulfurique on prépare 100 c. c. de solution, on opère ensuite avec cette dernière liqueur comme on a fait avec celle obtenue de l'opium à essayer.

Si l'opium analysé contient 10 p. c. de morphine, d'après ce qui précède, les deux solutions sulfocarboniques doivent avoir la même coloration; s'il en contient une quantité différente, les deux colorations doivent être aussi différentes.

Dans ce dernier cas, on ajoute à la plus colorée des deux liqueurs du sulfure de carbone jusqu'à égalité de coloration violette. La considération des volumes de sulfure de carbone avec lesquels ce résultat est atteint permet de calculer facilement la richesse en morphine de l'opium analysé.

Procédé Dieterich. — L'opium est traité par dix fois son poids d'eau à 50 grammes de liquide extractif, on ajoute 2 c. c. d'ammoniaque normale

(170 d'ammoniaque caustique liquide pour 1 litre), de façon à neutraliser exactement le liquide; on reçoit le précipité de narcotine sur un filtre, et à 44gr2 de liquide (= 4 grammes d'opium), on ajoute 10 grammes d'éther et 4 c. c. d'ammoniaque normale, et on abandonne lemélange à lui-même en l'agitant doucement de temps en temps. Au bout de six heures, on sépare la couche d'éther, on agite de nouveau le mélange avec 10 grammes d'éther, on reçoit les cristaux de morphine sur un filtre de 8 centimètres de diamètre, on les lave à deux reprises avec 5 c. c. d'eau saturée d'éther, on dessèche à 100° et l'on pèse.

Il faut éviter toute agitation violente du mélange extractif et d'éther, parce qu'il en résulterait une émulsion assez persistante; il est de toute nécessité d'employer l'ammoniaque au degré de dilution indiqué et de ne pas en employer davantage parce qu'un excès diminuerait le rendement. En même temps que l'ammoniaque précipite la narcotine, elle sépare une matière amorphe qui accompagne ordinairement la morphine, qui cristallise dans les extraits aqueux d'opium. La morphine est obtenue dans un liquide exempt d'alcool. Aussi sa séparation est-elle complète et totale au bout de cinq à six heures. Un plus long repos amène quelquefois un léger dépôt de méconate de chaux, lequel renferme une trace de morphine.

Une insuffisante quantité d'ammoniaque normale au moment de la neutralisation du liquide extractif donne de la narcotine impure et une séparation incomplète de la matière brune, amorphe, résineuse, comme aussi un excès d'ammoniaque. La quantité d'ammoniaque est indiquée dans ce procédé comme si elle devait être constante, comme si l'opium du commerce était une substance de composition constante.

Procédé Schliekum. — Trois grammes d'opium en poudre sont traités par un mélange de 15 grammes d'alcool et 15 grammes d'eau. On agite fréquemment le mélange pendant douze heures. On filtre, on additionne le liquide filtré de quelques gouttes d'ammoniaque jusqu'à ce que le mélange devienne faiblement alcalin et on le réduit par l'évaporation à la moitié de son poids; on ajoute de l'eau au liquide concentré pour rétablir son poids primitif et on le filtre. A 21gr25 de ce liquide filtré, on ajoute 5 grammes d'éther et 40 centigrammes d'ammoniaque et l'on garde le mélange pendant cinq à six heures, en l'oscillant de temps en temps. Puis on enlève la couche éthérée et l'on filtre le liquide sousjacent sur deux filtres d'à peu près même grandeur (50 à 80 millimètres) et de même poids. On rassemble la morphine sur le filtre, on la lave deux fois avec 2 c. c. d'eau, on la dessèche sur le filtre à 100° et on la pèse. Le filtre externe sert de tare. Le poids de la morphine doit être au moins de 20 centigrammes. Si l'on épuisait l'opium par

30 grammes d'eau, il faudrait ajouter au liquide extractif la moitié de son poids d'alcool, puis un peu d'ammoniaque et réduire le mélange par l'ébullition à la moitié de son poids, enfin, rétablir le poids primitif du liquide extractif par une addition d'eau. Le reste de l'opération s'effectue comme précédemment. Dans tous les cas, la séparation de la morphine est complète au bout de cinq heures.

Procédé Perger. — Perger propose le mode opératoire suivant : Il fait bouillir pendant un court temps 10 à 20 grammes d'opium, 15 à 30 grammes de baryte caustique et 150 à 200 c. c. d'eau. Le mélange est filtré et le résidu soumis à une nouvelle ébullition avec une petite quantité d'eau, jusqu'à ce que la liqueur ne donne plus de réaction avec l'acide molybdique ni avec l'acide sulfurique. Il faut éviter une trop longue ébullition et il est de règle que la quantité totale de liquide ne dépasse pas 400 à 500 c. c. On fait passer un courant d'acide carbonique dans la solution qui renferme toute la morphine, puis on évapore au bain-marie, aussi rapidement que possible, le liquide sursaturé d'acide carbonique. Le résidu arrosé d'alcool absolu est introduit dans un flacon d'Erlanmeyer et traité jusqu'à épuisement par l'alcool absolu bouillant ; le liquide évaporé sur un verre de montre ne doit plus donner la réaction de la morphine. 300 à 400 grammes d'alcool sont nécessaires à ce traitement. L'alcool est séparé par distillation ; le résidu est laissé au repos dans le flacon pendant quelque temps avec 15 c. c. d'ammoniaque, puis on le recueille sur un filtre taré, on le dessèche à 40° et on le traite à plusieurs reprises par le chloroforme. On obtient ainsi de la morphine brute dont la couleur varie de la teinte paille au brun clair. Les impuretés de la morphine peuvent être rangées en deux groupes : celles qui ne se dissolvent pas dans l'acide acétique ; celles qui s'y dissolvent, mais qui sont précipitables par l'ammoniaque et le cyanoferrure. L'auteur dit que le poids de ces impuretés est toujours faible et que la différence observée entre le poids de la morphine brute et celui de la morphine purifiée est surtout dû au procédé de Purification.

Procédé Flückiger. — On fait macérer en agitant fréquemment 8 grammes d'opium pulvérisé dans 80 grammes d'eau pendant une demi-journée dans un flacon bien bouché. On porte sur un filtre à plis de 125 millimètres de diamètre. On obtient généralement de 65 à 68 centilitres de liquide filtré. En admettant que l'eau a dissous de 4^{gr}8 à 5^{gr}2 des 8 grammes de l'opium, 42^{gr}5 de liquide filtré doivent contenir la morphine renfermée dans 4 grammes d'opium. On porte les 42^{gr}5 dans un matras taré, ne pesant guère plus de 20 grammes et d'une contenance de 100 c. c. environ ; on ajoute 12 grammes d'alcool (0.815 à 15°), 10 grammes d'éther et 1 gramme

d'ammoniaque liquide (0.960°). L'éther doit retenir la narcotine en dissolution ainsi que certains corps colorés qui souilleraient la morphine. On agite et l'on abandonne le tout au repos, en ayant soin d'agiter de temps à autre. Au bout d'une heure, on aperçoit les premiers cristaux de morphine au point de contact de l'éther et du liquide aqueux. Après douze heures ou vingt-quatre heures si l'on veut, on décante la couche d'éther en la versant sur un double filtre à plis de 20 centimètres de diamètre humecté d'éther. On agite derechef le contenu du matras avec 10 grammes d'éther qu'on verse sur le filtre. Finalement, on verse tout le contenu du matras sur le filtre, on rince le matras avec 10 grammes d'éther alcoolisé dans les proportions ci-dessus, puis avec 10 grammes qu'on porte successivement sur le filtre. On laisse dans le matras les cristaux de morphine adhérents aux parois. Le liquide s'écoule rapidement et de plus le double filtre absorbe les dernières gouttes d'eau mère adhérentes aux cristaux de morphine. On retire ceux-ci du filtre, on les verse dans le matras desséché dans l'intervalle, et on les dessèche à 100° jusqu'à poids constant. Il suffit de peser le matras avec la morphine et de déduire la tare pour avoir le poids de l'alcaloïde à l'état d'hydrate de la formule $C^{17}H^{19}AzO^{3}+H^{2}O$ avec 5.94 p. c. d'eau.

Action physiologique de la morphine. — L'action physiologique de la morphine a été étudiée pour la première fois par Serturner. Elle a fait l'objet de nombreux travaux. Parmi eux, nous devons signaler celui de Bonnet et de Trousseau, qui se distingue par une grande précision et beaucoup de clarté.

Modifications de l'appareil digestif. — L'augmentation de la soif, disent ces deux savants, est l'un des phénomènes qu'on observe le plus constamment à la suite de l'administration de la morphine. Deux ou trois grains de sulfate ou de chlorhydrate placés sur le derme dénudé suffisent pour la développer un quart d'heure ou tout au moins quelques heures après leur application; mais elle suit d'une manière moins sûre et moins rapide l'administration interne de ce médicament ; la sécheresse de la bouche et de la gorge accompagne toujours la soif et quelquefois même il existe en même temps de la gêne dans la déglutition. Il est des cas très rares à la vérité où la soif diminue et où la salivation devient très abondante. Nous n'avons observé ce phénomène qu'à la suite de l'administration externe des sels de morphine, bien que souvent nous les ayons donnés intérieurement jusqu'à la dose de 4, 5 et 8 grains par jour. Il est à remarquer que dans ces circonstances la déglutition a toujours été facile et que la diminution dans la sécrétion de la salive avait précédé le ptyalisme. Les malades soumis à l'influence de la morphine n'ont jamais éprouvé l'amertume de la bouche. Tant que le malade est sous l'influence de la morphine, tant qu'il éprouve de la somnolence et cet état de malaise qui

précède les vomissements, il a du dégoût pour toute espèce de nourriture; lorsque les phénomènes encéphaliques sont dissipés, ce dégoût peut se prolonger, mais souvent l'appétit revient avec la même force, et l'on est étonné d'entendre des malades qui absorbent chaque matin 2 grains de chlorhydrate de morphine, demander l'augmentation de la quantité des aliments que l'on avait déjà accordés à leurs instances.

Il en est de la digestion stomacale comme de l'appétit; les fonctions de l'estomac se font mal pendant l'action de la morphine; aussi doit-on se garder de poser les vésicatoires deux heures avant ou après le repas; toutes les fois qu'on oublie ce précepte, on s'expose à provoquer des vomissements, même après l'application de 2 centigrammes et demi de chlorhydrate de morphine. Nous n'avons point établi le rapport qui existe entre le nombre de fois où la soif, la salivation, la perte d'appétit, etc., ont été observées, et le nombre des malades sur lesquels nous avons employé les préparations de morphine. Pour que des résultats de ce genre pussent être obtenus, il faudrait interroger chaque jour sur les symptômes les plus indifférents et passer en revue une série de trente à quarante phénomènes; l'attention, dans une grande visite d'hôpital, ne peut se porter constamment que sur les plus remarquables : ce sont ainsi les seuls dont l'existence ou l'absence se trouvent indiquées dans nos observations. De ce nombre sont les vomissements.

Les vomissements ont eu lieu chez plus de deux tiers de nos malades, mais avec des différences bien remarquables, suivant le mode d'administration, le sexe, le tempérament, la nature de la maladie.

En général, lorsque les sels de morphine ont été mis sur le derme dénudé, les vomissements ont eu lieu pendant les deux ou trois premiers jours de l'application, lors même que la dose ne dépassait pas 5 centigrammes; plus tard, les nausées ont seules existé, et au cinquième, sixième jour de la médication, une dose triple ou quadruple de celle qu'on avait employée au début ne pouvait déterminer de vomissements.

Dans l'administration des sels de morphine par la méthode interne, nous avons observé un ordre tout à fait inverse; c'est-à-dire que les vomissements ne paraissaient qu'au deuxième et même au quatrième jour de la médication et se prolongeaient ensuite pendant toute sa durée; et ne croyez point que l'on eût commencé par des doses faibles et qu'on eût la précaution d'augmenter par un centigramme. On commençait souvent par 5 à 10 centigrammes d'acétate de morphine pour doubler le lendemain; de telle sorte que les malades ont pris 15 à 20 centigrammes d'acétate de morphine les deux premiers jours et que d'autres sont allés jusqu'à 25 centigrammes dans le même espace de temps, sans avoir de vomissements. Du reste, l'ordre que

nous indiquons dans la succession des phénomènes a éprouvé quelques modifications. C'est ainsi que nous avons observé des vomissements dès le premier jour où 5 centigrammes d'acétate de morphine furent pris à l'intérieur, sur trois femmes sèches et nerveuses dont une avait une névralgie sciatique et les deux autres des douleurs ostéoscopes. L'observation reste vraie toutefois pour les hommes et même pour les femmes affectées de rhumatismes, et c'est dans des maladies de ce genre que nous avons fait presque toutes nos observations.

Indépendamment des faits dont nous venons d'indiquer les résultats, plusieurs autres démontrent quelles modifications remarquables le sexe apporte dans la susceptibilité de ressentir les effets narcotiques.

Sur vingt-deux hommes qui, pendant deux ou trois jours, dans les salles de l'Hôtel-Dieu, ont absorbé par la peau 5 centigrammes au moins d'hydrochlorate de morphine et chez qui le médicament a été continué à plus forte dose quelquefois plus d'une semaine, huit ont eu des vomissements; sur vingt femmes placées dans les mêmes circonstances, nous avons observé dix-huit fois ce phénomène, c'est-à-dire que chez les hommes l'existence des vomissements a été à l'absence de ce symptôme comme 8 à 14, et chez les femmes comme 18 à 2, ou, en d'autres termes, on les a observés chez les femmes trois fois plus souvent que chez les hommes.

En employant le sulfate de morphine à l'intérieur à peu près à la même dose qu'à l'extérieur, c'est-à-dire en commençant par 5 centigrammes (1 grain) et allant jusqu'à 15 et 20 centigrammes (3 et 4 grains) par jour, nous avons déterminé des vomissements chez les hommes quatre fois seulement sur dix, et chez les femmes six fois sur dix. La différence de susceptibilité qu'ont les individus de sexes différents à ressentir les effets de la morphine s'observe donc à la suite de l'administration interne ou externe de ce médicament. Ces faits bien constatés, si l'on remarque que tous les hommes soumis à nos observations étaient des ouvriers vigoureux, et que les femmes avaient la plupart cette susceptibilité nerveuse si commune dans les grandes villes, même dans la classe pauvre, on verra que les individus doués d'un tempérament sanguin sont ceux chez lesquels les sels de morphine produisent les vomissements avec le plus de difficulté; si l'on considère ensuite que les deux femmes qui n'avaient pas vomi, malgré des doses réitérées, étaient des femmes lymphatiques et portant des traces scrofuleuses; que les femmes nerveuses ou ayant des névralgies ont été celles chez qui les vomissements ont été le plus fréquents, on n'hésitera pas à croire que le sexe féminin, le tempérament nerveux, ont une influence sur les effets de la morphine et prédisposent aux vomissements. Il y a loin de ces idées à celle des auteurs

qui ont considéré le tempérament sanguin comme augmentant les effets de l'opium.

Les envies de vomir avec l'état de malaise, de dégoût qui les accompagne toujours, sont un phénomène beaucoup plus constant que les vomissements : sur trente-deux cas, nous ne l'avons vu manquer que trois fois chez les hommes, et sur trente, qu'une fois chez les femmes. Il est inutile de dire que les vomissements n'ont jamais eu lieu chez ceux qui n'ont pas eu des envies de vomir. Les remarques que nous avons faites sur les vomissements, par rapport aux doses et aux époques de la médication, s'appliquent donc aux envies de vomir, et l'on peut établir ainsi, d'une manière générale, que 5 centigrammes (1 grain) d'hydrochlorate de morphine appliqués sur le derme avec une augmentation progressive de 2 centigrammes et demi (1/2 grain) chaque jour, détermineront, le premier jour, nausées, vomissements; le second jour, mêmes phénomènes; le troisième ou le quatrième, nausées; le cinquième ou le sixième, absence de nausées et de vomissements; et qu'avec des quantités égales données à l'intérieur, la progression sera inverse, les nausées et les vomissements manquant au début, et pouvant se prolonger jusqu'à la cessation complète de la médication.

Nous avons indiqué déjà les doses considérables de morphine dont nous nous étions servis, et nous n'avons pas déterminé cette prompte révolte de l'estomac, que M. Bailly annonce devoir être la suite de l'administration de la morphine à la dose de 1 centigramme (à peu près 1/4 de grain) augmentée chaque jour d'une égale quantité. Une seule fois il nous a été impossible de dépasser 2 1/2 centigrammes (1/2 grain) : c'était chez une femme extrêmement nerveuse, sèche, grêle, ayant eu pendant longtemps des attaques d'hystérie, et ressentant, à l'époque où elle prenait la morphine, des contractions involontaires dans les membres; cette femme réunissait l'ensemble de la constitution que nous avons fait connaître plus haut comme prédisposant aux vomissements. Il est, au reste, difficile d'établir d'une manière rigoureuse l'influence relative de chacun des éléments modificateurs, tels que le mode d'administration, l'époque de la médication, le sexe, le tempérament, la nature de la maladie; il faudrait pour cela avoir tenté des expériences comparatives, avec la facilité de faire varier un seul agent à la fois. Par là, on pourrait rigoureusement apprécier la cause de la différence qui existe entre une expérience et une autre; mais en thérapeutique, on ne peut, comme dans les sciences physiques, suivre une semblable méthode; plusieurs conditions varient simultanément, et l'esprit fixe, d'une manière plus ou moins arbitraire, la part de chacune d'elles; on ne peut guère démontrer que l'existence de tel ou tel modificateur, sans préciser le point où commence son influence et celui où elle finit.

Nous ne terminerons pas ces observations sur les vomissements sans faire remarquer que jamais ils ne nous ont paru accompagnés de symptômes de gastrite; jamais de douleurs notables d'estomac ne se sont fait sentir; jamais la langue n'a éprouvé de modification remarquable.

La partie inférieure de l'appareil digestif n'est pas modifiée d'une manière moins puissante que la partie supérieure; la constipation ou la diarrhée sont un des effets constants de l'emploi des sels de morphine; mais ces deux effets reconnaissent des causes qui nous paraissent dépendre surtout de la différence du mode d'administration : la constipation a toujours existé à la suite de l'administration externe, et la diarrhée n'a été produite par la morphine que lorsque celle-ci a été prise à l'intérieur à la dose de 10 à 40 centigrammes (2 à 8 grains) et après un usage de trois ou quatre jours au moins. Dans ces cas, au reste, la diarrhée était toujours précédée de la constipation, comme, dans un catarrhe pulmonaire, la sécheresse de la membrane muqueuse s'observe souvent avant qu'il survienne une expectoration plus ou moins abondante. Remarquez, au reste, l'analogie de ce phénomène, en apparence singulier, avec l'état des fluides de la bouche, qui tantôt sont supprimés et tantôt sont en excès. Nous pouvons citer encore plusieurs exemples de ce genre, sur l'ensemble desquels nous reviendrons.

Les modifications les plus remarquables que les sels de morphine produisent dans le tube digestif sont donc la soif, la perte d'appétit, la difficulté dans les digestions, les envies de vomir, les vomissements, la constipation ou la diarrhée. Le rapport qui existe entre ces divers phénomènes est important à étudier; la soif, la perte d'appétit, les difficultés des digestions, la rareté des selles : voilà un ensemble de symptômes qui peuvent exister sans nausées, sans vomissements; les envies de vomir supposent tous les phénomènes antécédents, comme les vomissements supposent les envies de vomir, et par suite toute la série des symptômes indiqués. Nous avons cru d'abord qu'entre les vomissements et la constipation, il y avait un rapport déterminé, l'existence du premier entraînant celle du second; mais des observations nombreuses nous ont démontré que ce rapport était loin d'être constant, et que lorsque, par l'usage prolongé de l'opium, la diarrhée s'établissait, les vomissements n'en continuaient pas moins.

Modifications dans les appareils des sécrétions. — En même temps que les glandes et les follicules du tube digestif sont modifiés d'une manière notable par les sels de morphine, les autres organes sécréteurs exhalants ressentent des effets que nous devons étudier tout à la fois d'une manière absolue et relative.

La quantité de l'urine peut être augmentée ou diminuée : la diminution

se remarque plus souvent que l'augmentation ; mais l'une et l'autre exigent, pour se développer, que les sels de morphine aient été employés au moins pendant deux jours à la dose de 5 à 10 centigrammes (1 ou 2 grains). Il est des cas où, dès le premier jour, 5 centigrammes (un seul grain) de sel de morphine suffisent pour donner naissance à ces phénomènes. L'augmentation de la quantité d'urine est plus fréquente à la suite de l'administration interne des sels de morphine que lorsque ceux-ci sont placés sur le derme dénudé ; chez les hommes, nous l'avons observée dans le cinquième des cas où l'usage des sels narcotiques a été continué intérieurement pendant quelques jours. La diminution de la quantité de l'urine a été beaucoup plus fréquente que son augmentation, et nous avons lieu de nous étonner que l'auteur d'un mémoire académique sur les effets des sels de morphine ait nié leur influence sur la sécrétion urinaire. Il a mieux apprécié celle qu'ils exercent sur l'excrétion de ce fluide, en indiquant la difficulté qu'un grand nombre de malades éprouvent à uriner. Cependant, sous ce point de vue, nos observations sont encore peu d'accord avec les siennes, car nous avons observé plusieurs fois cette difficulté chez des femmes, dont l'excrétion de l'urine n'est point, dit-il, rendue plus difficile par l'usage des sels de morphine ; nous avons cherché si cette dissidence pouvait dépendre de l'usage fréquent que nous avons fait de la méthode endermique, mais, en relisant nos observations, en répétant nos expériences, nous avons noté la difficulté de l'excrétion urinaire, même chez des femmes soumises depuis peu de jours à l'usage des préparations de morphine : il est vrai, toutefois, que les modifications des organes urinaires ont été plus constantes et plus notables chez les hommes que chez les femmes.

Le rapport qu'ont entre elles la sécrétion de l'urine et son excrétion peut éclairer sur la cause qui modifie cette dernière. Dans le plus grand nombre des cas, les malades, après avoir fait des efforts impuissants et prolongés, ne rendent qu'une très petite quantité d'urine ; et dans cinq cas, où nous avons été obligés de sonder les malades, hommes ou femmes, nous n'avons retiré que 180 à 300 grammes (6 à 10 onces) de liquide, quoique les malades n'eussent point uriné depuis un jour ou deux. Il est des cas, rares à la vérité, où les efforts pour uriner étaient suivis d'une excrétion très abondante de liquide, sans que toutefois le regorgement ait jamais été observé.

A quelle cause maintenant rapporterons-nous cette difficulté dans l'excrétion de l'urine ? Devons-nous l'attribuer au gonflement de la prostate ? Mais cette glande n'existe pas chez la femme, et nous avons vu que les effets de la morphine étaient les mêmes dans les deux sexes, à peu de chose près. A la paralysie de la vessie ? Mais les fibres musculaires du réservoir de l'urine

ne perdent jamais leur contractilité sans que tôt ou tard l'issue du liquide se fasse par regorgement. A la moindre quantité de l'urine sécrétée? Mais cette diminution n'est pas constante.

N'en serait-il pas de la vessie comme de la bouche? En effet, lorsque, par suite de l'action de la morphine, les fluides qui humectent la cavité buccale et pharyngienne cessent d'être versés à la surface de la membrane muqueuse, la déglutition devient fort difficile; or, le mucus qui revêt la membrane interne de la vessie doit être un agent de lubrification, et s'il vient à être tari, comme l'analogie et quelques observations directes tendent à le faire croire, il doit arriver que l'urine traverse moins aisément le col de la vessie et que, par conséquent, l'excrétion soit rendue plus difficile.

Quoi qu'il en soit de cette explication, il n'en est pas moins très probable que la diminution dans la contractilité de la vessie joue, dans cette circonstance, un rôle qui n'est pas sans importance.

Nous pourrions, dès à présent, chercher quelles coïncidences existent entre les modifications indiquées dans l'appareil digestif et celles que nous venons de signaler dans l'appareil urinaire; mais pour généraliser davantage nos observations, nous préférons parler d'abord de l'état de la peau.

Une ou deux heures après que la morphine a été appliquée sur le derme dénudé, la sueur ruisselle quelquefois sur toute la surface de la peau; mais les premières parties où elle se manifeste sont ordinairement les membres sur lesquels les sels narcotiques ont été appliqués, et de là elle s'étend, de proche en proche, sur les autres parties du corps; une fois établie, elle dure ordinairement vingt-quatre heures; la chaleur de la peau est augmentée, et la face est plus ou moins colorée. La sueur se montre moins promptement, mais tout aussi constamment à la suite de l'administration intérieure; et sous ce point de vue, nos observations sont d'une telle identité que nous avons lieu de nous étonner qu'on n'ait pas insisté davantage sur ce phénomène. Aussi, toutes les fois que nous voulons produire un effet sudorifique, c'est à la morphine que nous croyons devoir recourir. Deux cas, cependant, s'éloignent de ceux que nous venons d'indiquer; dans l'un, la sueur ne parut point : c'était chez une jeune fille narcotisée cependant d'une manière bien remarquable; et dans l'autre, la sueur fut diminuée : le malade était affecté de rhumatisme.

Il est à remarquer que très rarement les hommes ont été forcés de changer de linge durant la nuit, tandis que les femmes le faisaient ordinairement trois ou quatre fois dans le même espace de temps. En rapprochant cette observation de celles que nous avons faites plus haut sur la sécrétion urinaire, on voit que la peau chez les femmes, les reins chez les hommes,

sont relativement plus fortement influencés ; du reste, les sécrétions cutanées et urinaires se font constamment en sens inverse. Chez ceux dont les urines ont été très abondantes, les sueurs l'ont été peu, et réciproquement. Le malade dont la respiration fut diminuée par l'application des sels de morphine urinait souvent et rendait chaque fois près de 500 grammes (1 livre) de liquide.

La peau des malades traités par les sels de morphine est aussi le siège de démangeaisons plus ou moins incommodes. Les démangeaisons commencent ordinairement dans le membre sur lequel on fait l'application extérieure du sel de morphine, et se propagent au reste du corps, comme nous l'avons indiqué pour les sueurs. Quelquefois, c'est par les paupières, le nez, le dos et les lombes, que débutent ces démangeaisons ; tantôt elles restent bornées à ces parties, mais, le plus ordinairement, elles s'étendent à tout le corps, et restent plus vives dans les parties où elles ont commencé. Aussi, quelques heures après l'application de 1 grain ou 2 (5 à 10 centigrammes) de sel de morphine, voit-on les malades se frotter les yeux et le nez, s'agiter dans leur lit, frotter les parties postérieures de leur tronc, et même se gratter les pieds et les mains comme s'ils avaient la gale. Le prurit qu'ils éprouvent est quelquefois si grand qu'ils ne peuvent goûter un instant de repos. Ces deux phénomènes, les sueurs et les démangeaisons, s'observent le plus souvent réunis ; ils peuvent cependant exister isolés, surtout au début de la médication. C'est ainsi que, chez quatre malades affectés de rhumatisme, et traités par l'application extérieure de l'hydrochlorate de morphine à une dose moindre que celle de 5 centigrammes (1 grain), nous avons vu les sueurs abondantes pendant trois jours, sans que les démangeaisons se soient manifestées. Nous avons observé des phénomènes à peu près inverses, c'est-à-dire des démangeaisons très incommodes avec très peu de sueur, chez un homme très vigoureux qui avait eu 10 centigrammes (2 grains) d'hydrochlorate de morphine sur des vésicatoires ; enfin, chez plusieurs malades, nous avons vu une sueur très forte découler du front, tandis qu'une démangeaison très incommode existait au nez et aux paupières, qui n'étaient pas même humides de transpiration.

Les démangeaisons sont-elles la conséquence des éruptions diverses qui se développent sous l'influence des sels de morphine? C'est ce que l'on ne peut admettre, puisque souvent le prurit existe sans éruption d'aucune espèce. Les éruptions, que l'on peut toujours rapporter à ces quatre classes : *prurigo*, *urticaire*, *exanthème*, *eczéma*, sont toujours accompagnées de démangeaisons ; elles se développent surtout à la face et autour des vésicatoires recouverts de sel de morphine, et doivent être considérées comme des symptômes consé-

cutifs aux sueurs et aux démangeaisons, dont l'apparition est beaucoup plus prompte.

Des phénomènes analogues à ceux que nous venons de décrire s'observent, quoique moins souvent, à la suite de l'administration interne des sels de morphine; ils apparaissent, en général, plus lentement et sont portés à un moins haut degré. La peau, chez les femmes, est plus vivement influencée que chez les hommes, ce qui s'explique aisément par la plus grande délicatesse du système dermoïde; mais, par contre, nous n'avons jamais observé que deux fois chez les femmes la supersécrétion de l'urine, et elles nous ont paru aussi plus disposées à la constipation.

On voit, d'après les faits que nous venous de faire connaître, quelles modifications les sels de morphine impriment à la plupart des sécrétions. Cette influence ne peut donc être résumée, comme l'ont fait quelques auteurs, par cette formule : Augmentation de l'exhalation cutanée, diminution des sécrétions internes. Ce cas est bien, il est vrai, le plus ordinaire, mais des phénomènes inverses peuvent être observés, comme nous en avons indiqué des exemples. En général, toute sécrétion qui a été modifiée en plus a pu l'être en moins, et réciproquement; mais l'ordre suivant lequel ces deux modifications se sont succédé n'a point été variable; l'époque à laquelle elles se sont montrées a eu toujours quelque chose de constant : c'est ainsi que les supersécrétions ont toujours été précédées d'un état inverse, et ne sont revenues qu'à une époque plus ou moins avancée de la médication. Nous ne parlons ici que des sécrétions dont le produit s'écoule au dehors et dont on peut apprécier l'état avant et après l'emploi des moyens qui les modifient. Remarquez qu'avec la diminution de sécrétion a toujours coïncidé la gêne dans le mouvement des liquides qui doivent parcourir les voies que lubrifie la sécrétion diminuée; la gêne de la déglutition n'a jamais existé avec la supersécrétion de l'urine; ce fait n'est pas en contradiction avec le précédent. L'urine, en effet, n'est pas l'agent de lubrification de la vessie, et le mucus est seul destiné à cette fonction; l'urine, dans ce cas, est donc pour la vessie ce que sont les boissons pour la cavité buccale.

Modifications de l'appareil génital. — L'exhalation menstruelle a été quelquefois modifiée. Chez huit femmes, parmi celles que nous avons traitées à l'Hôtel-Dieu, les règles sont devenues plus abondantes, ou bien elles ont paru plus tôt qu'à l'ordinaire; et même, lorsqu'elles avaient cessé depuis quelque temps, elles se sont rétablies pendant l'usage des sels de morphine. Nous citerons surtout une femme hydropique, chez laquelle elles reparurent trois mois après leur suppression : la dose d'acétate de morphine était continuée depuis sept ou huit jours à une dose moyenne de 20 centigrammes (4 grains)

par jour. Chez cette femme, toutes les sécrétions de la peau, du tube intestinal, des voies urinaires, étaient augmentées. Il fallait changer son linge de corps trois ou quatre fois dans la nuit, tant était abondante la transpiration; elle allait par jour six ou sept fois à la selle, urinant souvent et en grande quantité : et elle eût paru se soustraire à la loi de compensation entre les fluides exhalés, si l'exhalation des séreuses n'eût diminué proportionnellement, et si la salivation n'eût été beaucoup moins abondante qu'avant l'emploi des narcotiques.

Modification de l'appareil de la circulation. — Plusieurs des fonctions que nous avons examinées jusqu'ici peuvent être modifiées sans que la circulation et la respiration le soient en même temps, mais il n'en est pas de même des sueurs, qui s'accompagnent toujours de chaleur, d'une coloration plus vive de la peau, de l'accélération du pouls et de la fréquence plus grande des mouvements de la respiration. Aussi est-il évident pour nous que les organes respiratoires et circulatoires ne sont pas, plus que les autres appareils organiques, étrangers aux modifications puissantes que déterminent les sels de morphine. Or, toutes nos observations déposent dans le même sens, et nous avons été fort étonné en lisant dans le mémoire de M. Bailly que les sels de morphine n'influent point sur les battements du pouls et sur le caractère des inspirations, que tout au plus ils peuvent leur imprimer une légère diminution; or, il nous paraissait difficile de concilier ce ralentissement avec les sueurs brûlantes dont nous avons parlé, avec ces colorations animées de la face. M. Bailly, qui avait bien aperçu cette contradiction, la fait disparaître en niant l'existence des phénomènes les plus tranchés peut-être, savoir l'abondance des sueurs et la chaleur de la peau.

Modifications de l'appareil nerveux de la vie de relation. — Nous arrivons à l'ensemble des phénomènes encéphaliques déterminés par l'administration des sels de morphine. L'attention des observateurs s'étant portée d'une manière plus spéciale sur cet ordre de phénomènes que sur ceux que nous venons d'examiner, nous n'avons que peu de chose à ajouter à ce qu'ils ont fait connaître; aussi nous n'insisterons point sur le trouble de la vision, les tintements d'oreilles, les douleurs et la pesanteur de la tête, la faiblesse des muscles, etc. Nous n'examinerons avec quelques détails que ce qui concerne l'état des pupilles, l'intelligence et le sommeil.

Nous avons toujours trouvé, à une seule exception près, les pupilles resserrées, et ce resserrement coïncidait toujours, lorsqu'il était très marqué, avec les vomissements, la tendance au sommeil, etc.; en un mot, nous avons toujours remarqué un rapport exact entre le resserrement des pupilles et les phénomènes de narcotisme. Ces faits, parfaitement en rapport avec ceux que

M. Bailly a fait connaître, s'accordent également avec la description générale qu'Orfila a donnée des symptômes du narcotisme causé par l'opium.

En même temps que les pupilles sont resserrées, les paupières s'abaissent sur le globe oculaire ; elles ont une teinte légèrement violacée, qui se répand dans le sillon qui part de leur angle interne. Ces modifications, jointes à l'air d'abattement et de faiblesse répandu sur toute la face, rendent facile à reconnaître l'influence de l'opium porté à une dose un peu considérable. Quelque nombreuses qu'aient été nos observations sur les sels de morphine, quelque élevées qu'aient été les doses auxquelles ils ont été donnés, nous n'avons observé qu'une fois du délire violent, des cris ; ce qui, joint au resserrement des pupilles, établit une différence bien tranchée entre les effets des préparations d'opium et ceux de la jusquiame, du datura et de la belladone.

Le sommeil produit par les sels de morphine peut être calme, lorsque la dose est faible et que le malade ne ressent aucune autre influence narcotique; mais lorsque en même temps il y a des envies de vomir, des démangeaisons, du resserrement des pupilles, le malade est assoupi, il ne se réveille que pour s'endormir un instant après; mais ce sommeil est de courte durée et presque toujours interrompu par quelques rêves pénibles. Cet état se prolonge tant que l'on ne discontinue point l'usage des sels de morphine et qu'on augmente chaque jour la dose ; mais lorsqu'on cesse cette médication après un emploi de quelques jours, l'insommie la plus rebelle fatigue le malade, qui, pendant plusieurs semaines, peut se trouver dans l'impossibilité de dormir.

Nous n'avons point parlé des cas où le malade, plongé dans le coma, est insensible à la plupart des excitations. Quoique nous ayons porté jusqu'à 30 ou 35 centigrammes (6 ou 7 grains) en vingt-quatre heures les sels de morphine à l'intérieur ou à l'extérieur, nous n'avons jamais déterminé d'accidents aussi graves.

Les travaux de Bonnet et de Trousseau, les études de Bailly, O. Zanam, les expériences de Cl. Bernard et les observations de nombreux physiologistes, parmi lesquels ont doit citer Nussbau, Warren, Piédevache, etc., ont démontré d'une manière irrécusable que la morphine est analgésique et qu'elle n'est pas seulement le plus toxique et le plus soporifique des principes de l'opium chez l'homme, mais qu'elle en est aussi le plus anoxosmotique, c'est-à-dire qu'elle possède au plus haut degré la propriété d'empêcher les sécrétions intestinales, comme Moreau l'a démontré. En effet, d'après ce physiologiste, tandis que 20 c. c. d'une solution de sulfate de magnésie au cinquième, introduits dans une anse intestinale d'un chien déterminent, au bout de dix

heures une exosmose assez considérable pour que l'anse contienne environ 500 c. c. de liquide, on observe, si l'animal est morphiné, que l'anse intestinale ne contient plus que 10 c. c. environ d'un liquide purulent; il peut même se faire qu'elle ne contienne absolument pas de liquide. Cette propriété de la morphine est mise chaque jour à profit pour arrêter les diarrhées.

Cela dit, il est facile avec Gubler de résumer l'action physiologique de la morphine.

Localement, la morphine ou plutôt une combinaison saline de cet alcaloïde appliquée sur une muqueuse ou sur la peau dénudée d'épiderme, agit comme irritant. Sur un vésicatoire volant, elle produit de prime abord une sensation de pincement ou de piqûre très pénible, mais qui se calme bientôt pour faire place à un engourdissement de la sensibilité.

Introduite dans l'estomac, la morphine se dissout dans les acides normaux ou accidentels sans produire sur la muqueuse gastrique, plus indifférente que les autres aux agents extérieurs, les effets irritants notés ci-dessus. Parvenue dans la circulation, elle ralentit et rapetisse le pouls, cause une sensation de plénitude et de distension dans la tête, de la somnolence ou du sommeil, quelquefois auparavant du mal de tête et des troubles de la vision. Pendant la veille, la sensibilité est engourdie, il existe du malaise gastrique, des nausées et même des vomissements, de la difficulté dans l'émission des urines, de la constipation, de la perte d'appétit et de la faiblesse musculaire. En même temps les urines sont rares et la sudation exagérée.

Les doses élevées donnent, en outre, des bourdonnements d'oreilles, de l'obscurcissement de la vue avec rétrécissement pupillaire, des mouvements convulsifs des membres paraissant s'augmenter par le décubitus horizontal, et, quand la dose est véritablement toxique, les désordres du système nerveux prennent la forme apoplectique avec faiblesse extrême et résolution des membres, refroidissement périphérique, pupilles punctiformes rarement dilatées, perte du sentiment, coma, respiration stertoreuse et parfois convulsions précédant la mort.

Ces nombreux phénomènes semblent pouvoir se rattacher à trois effets primordiaux : le premier consistant en une hyperémie des capillaires viscéraux et notamment encéphaliques, le second en une stupéfaction des nerfs sensibles, et le troisième en une atonie ou paralysie légère des fibres musculaires de la vie organique. A l'hyperémie se rattachent les phénomènes cérébraux, mal de tête, sommeil, obnubilation de la vue, tintouin, contracture des fibres circulaires de l'iris, etc., et leurs dérivés sympathiques, nausées, vomissements, convulsions, faiblesse paralytique. A la paralysie directe des fibres contractiles organiques se rapportent en partie la lenteur et la

faiblesse des contractions cardiaques, la difficulté de la miction et celle de la défécation qui dépend aussi de la siccité des intestins.

Action de la morphine sur les chevaux. — La morphine produit des effets d'excitation extrême chez le cheval. Un grand nombre de vétérinaires : John Albrecht, Schilling ont signalé le fait. Friedbeyer, professeur de clinique à l'école vétérinaire de Munich, a observé les phénomènes suivants après avoir opéré en deux fois une injection hypodermique contenant 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine : L'animal s'élançait, frappait des pieds, devenait inabordable ; la sueur couvrait la tête, surtout la base des oreilles ; la respiration était accélérée et pénible, les vaisseaux de la tête étaient fortement distendus, les muqueuses injectées. L'accès de frénésie dura pendant quatre heures environ et ne fut calmé que par une saignée de quatre litres.

Effets thérapeutiques de la morphine. — Grâce à son efficacité souveraine dans les affections les plus variées, la morphine forme un médicament héroïque qui, manié avec sagesse, rend chaque jour à la thérapeutique les plus grands services.

Elle est, si nous nous servons de l'expression appliquée à l'opium par Hufeland, une épée à deux tranchants, un don divin dans la main du maître, un poison redoutable dans celle de l'homme sans expérience. Aucun autre agent thérapeutique ne peut lui être comparé dans les affections douloureuses et les altérations graves du système nerveux, dans ces angoisses qui brisent pour ainsi dire les liens de la vie et plongent dans le désespoir. Ne serait-elle qu'un remède palliatif, qu'on devrait encore la considérer comme un des beaux présents de la divinité, puisqu'elle nous reste comme une dernière ressource pour calmer la douleur, consoler le malade, relever son courage et le conduire bercé par l'espérance jusqu'aux dernières limites de la vie.

Nous allons passer en revue les différents cas où la morphine est administrée avec le plus grand succès.

Accouchement, tranchées utérines. — Les injections sous-cutanées de morphine diminuent les douleurs de l'accouchement ; elles diminuent surtout les douleurs produites par la distension du périnée, douleurs très violentes qui durent souvent une heure chez les primipares. Suivant le D[r] Ernoul, pour obtenir ce résultat heureux, il faut injecter 1 centigramme de chlorhydrate de morphine au périnée, au niveau de la fourchette, au moment où la tête de l'enfant commence à presser sur le périnée.

Après un accouchement très douloureux et qui a jeté le trouble dans toutes les fonctions, de petites doses de morphine rendent le calme au système nerveux et rétablissent en même temps le rythme naturel de la circulation et l'harmonie organique.

Les tranchées qui suivent l'accouchement sont parfois d'une violence très grande et d'une intensité exceptionnelle. Revenant tous les quarts d'heure ou toutes les demi-heures pendant plusieurs jours, elles cèdent aux injections hypodermiques de morphine. Le procédé opératoire est très simple : On pratique à l'hypogastre ou au niveau des fosses iliaques, dans le point où la douleur se manifeste principalement, une injection sous-cutanée de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine. Cette injection est répétée deux ou trois fois par vingt-quatre heures si les tranchées reparaissent avec une certaine violence.

Dans la vive irritation locale pouvant faire craindre une métrite ou une péritonite, suite de manœuvres pratiquées sur l'utérus, la morphine, agissant puissamment et promptement sur le système nerveux, enraye les accidents et donne de très bons résultats.

Affections oculaires. — Le professeur de Graefe a fait en 1863 une série de leçons sur l'emploi des injections sous-cutanées d'acétate de morphine dans les affections oculaires.

L'action sur l'iris a été étudiée avec soin. Souvent, au bout d'une minute, quelquefois dans l'espace d'un quart d'heure, la contraction spéciale de cet organe se manifeste; cette contraction s'observe mieux en comparant les dimensions des pupilles à une lumière modérée. La durée et le degré de la myose varient d'une façon extraordinaire; le plus souvent elle persiste, bien marquée, pendant plusieurs heures, et disparaît lentement. Parfois, chez les sujets très irritables et lorsque la dose a été élevée, il se produit un spasme du muscle d'accommodation. Quand ce phénomène se présente, c'est à une période avancée, à la fin de la phase d'irritation.

Les indications thérapeutiques des injections des sels de morphine dans les affections oculaires sont les suivantes : 1° Dans les cas d'accidents traumatiques ayant intéressé le globe oculaire, peu après le début lorsqu'il y a eu douleur intense; 2° après les opérations pratiquées sur l'œil, quand elles sont aussitôt suivies de douleurs vives; 3° dans les névroses du plexus et des nerfs ciliaires qui accompagnent l'iritis, la choroïdite glaucomateuse et plusieurs formes de kératite; 4° dans diverses formes de spasmes réflexes, tels que le spasme des paupières dans cette dernière inflammation.

Angine de poitrine. — Dans cette névrose si douloureuse, si insidieuse et si redoutable, la morphine s'est montrée très efficace dans plusieurs cas. Le Dr G. de Gorriguer-Griffith a publié l'observation suivante qui ne laisse aucun doute sur les bons effets de cette substance active. Il s'agit de la femme d'un officier, âgée de trente-cinq à quarante ans, mariée, mais sans enfants, très nerveuse, très impressionnable et sujette à la dysménorrée. Griffith fut

mandé auprès d'elle, un matin, en toute hâte ; la malade, disait-on, paraissait mourante. A son arrivée, elle était dans un état de collapsus complet évidemment dû à l'excès de la douleur qu'elle éprouvait ; elle avait été prise soudainement et, pensant que les souffrances pouvaient être adoucies par des applications de rubéfiants, on y avait eu recours immédiatement ; mais il n'en était résulté aucun bénéfice, non plus que des divers autres moyens qui avaient été employés. Griffith pratiqua de suite une injection sous-cutanée de morphine en enfonçant l'aiguille dans la partie qui paraissait être le point de départ de la douleur et d'où elle s'irradiait dans l'épaule et le membre supérieur gauches, ainsi que dans l'épaule et le sein droits. En ce point, qui correspondait à l'insertion du muscle pectoral gauche, la douleur était considérablement plus violente que partout ailleurs. Le soulagement fut immédiat ; la malade tomba dans un sommeil profond qui dura plusieurs heures, et, à son réveil, elle ne ressentait que peu de douleur. Toutefois, les souffrances, probablement par suite d'une imprudence de la malade, se reproduisirent peu après et redevinrent excessives ; mais le même moyen amena des effets tout aussi avantageux et tout aussi prompts.

Asthme. — L'opium, ou mieux son principe actif, la morphine, a été vanté par Whytt comme calmant dans le traitement de l'asthme. Il réussit bien en fumigation dans une cigarette. On l'unit souvent à la belladone. Le Dr Olivier a observé que l'emploi combiné de la morphine et de l'atropine est supérieur à l'emploi de la morphine seule. Ce traitement a l'avantage de déterminer un soulagement prompt. L'effet se manifeste généralement dans les cinq minutes sous forme d'un sommeil calme et d'une respiration tranquille. L'attaque la plus intense disparaît dans l'espace de quinze à vingt minutes. L'amélioration est plus rapide et plus complète. Il ne se produit pas de troubles gastriques.

Avortement. — La morphine fait cesser les contractions prématurées de l'utérus ; elle convient dans tous les cas où les symptômes d'avortement sont déterminés par des excitants extérieurs, l'irritation d'un organe voisin de la matrice, un coup, une chute, une commotion, une impression morale profonde et subite.

Le Dr Isham de Cincinnati a administré de la morphine dans sept cas d'avortement menaçant, tantôt par la bouche, tantôt par injections hypodermiques. Dans tous ces cas, les contractions utérines et les hémorragies furent arrêtées.

Dans quatre cas, la grossesse continua son cours jusqu'à la fin. Dans les trois autres, l'accouchement se fit, il est vrai, de trois jours à deux semaines après ; mais ces cas devaient fatalement être des insuccès. Dans deux,

le fœtus était déjà mort quand le médecin fut appelé pour la première fois.

Dans un des cas, la malade, qui était au cinquième mois de la grossesse, avait des vomissements, des douleurs expulsives et des hémorragies ; le col était mou et dilaté ; on lui fit une injection hypodermique de 15 milligrammes de morphine environ, qu'on répéta de vingt en vingt minutes. Les douleurs cessèrent et la malade s'endormit ; elle accoucha plus tard, à terme, d'un enfant en bonne santé.

Bégayement. — La morphine a été employée avec avantage contre le bégayement. Le Dr Saeman a publié l'observation suivante : Consulté par une dame, âgée de vingt-cinq ans, qui était atteinte depuis trois ou quatre ans d'un bégayement d'une gravité exceptionnelle, il pensa qu'une injection sous-cutanée d'acétate de morphine pourrait peut-être produire quelque amélioration ; mais en croyant exécuter ce projet, il injecta par erreur 2 1/2 milligrammes de nitrate de strychnine ; il en résulta que le lendemain le bégayement s'était exaspéré d'une manière déplorable. Pour réparer l'erreur, une injection de 1/3 de grain d'acétate de morphine fut immédiatement pratiquée. Cette opération fut suivie presque aussitôt d'un sommeil profond qui se prolongea pendant huit heures. Le lendemain, la parole était beaucoup plus facile que précédemment, et cette amélioration se prononça encore en mieux dans le cours d'une conversation animée. Les injections à la dose de 1/6 de grain de morphine furent ensuite répétées tous les deux jours pendant une quinzaine, et l'amendement continua à faire des progrès. Le traitement fut interrompu par un changement de résidence de la malade. Le bégayement disparut pendant plusieurs jours, il reparut plus tard à plusieurs reprises, mais à un degré modéré.

Bronchite, coqueluche, toux. — La toux, quelle qu'en soit la cause, à quelque lésion des voies respiratoires qu'elle se rapporte, est toujours un des symptômes les plus fatigants et un de ceux, par conséquent, que le praticien s'efforce le plus de combattre. La thérapeutique possède dans les sels de morphine un des calmants les plus sûrs de la toux. Ils font merveille dans les bronchites en procurant au malade un soulagement prompt et certain. Ils donnent les meilleurs résultats dans le traitement de la coqueluche. Contre cette terrible affection, ils ont été préconisés par de nombreux praticiens ; mais leur administration demande une grande circonspection, surtout chez les jeunes sujets, auxquels on n'en peut prescrire que de très faibles doses. Le Dr Smith, d'Edimbourg, conseille de les employer de la manière suivante : il commence par 1/64 de grain chez les enfants de quatre mois, et ne craint pas d'augmenter la dose jusqu'à 1/48 de grain ; il donne même trois ou quatre

fois de ces doses dans les vingt-quatre heures ; il ne s'arrête pas dès qu'il survient le moindre degré de narcotisme ou d'ivresse ; il continue, au contraire, à cette même dose, pendant deux jours au moins. Sous cette médication, en l'espace de trois à dix jours, il a obtenu des guérisons complètes et a vu la toux reprendre son caractère ordinaire. Dans quelques cas, il a observé au deuxième jour une amélioration évidente. Souvent au quatrième jour la toux avait entièrement perdu son caractère spécifique.

Le Dr Muller, qui a fait un fréquent usage de la morphine dans le traitement de la coqueluche, a obtenu des résultats aussi heureux. Voici comment il procède : Chez les très jeunes enfants, il donne 1/60 de grain de morphine et il porte la dose jusqu'à 1/40 et même 1/36 de grain, désirant obtenir un certain degré de narcotisme ou d'ivresse et continuant à cette même dose jusqu'à ce que la toux ait cessé d'avoir ses caractères particuliers. Un régime convenable, légèrement tonique, l'entretien de la liberté du ventre, tels sont les moyens qui concourent au même but.

En rapportant les succès des praticiens que nous venons de nommer, nous faisons toutes nos réserves contre l'emploi d'un moyen aussi puissant chez les très jeunes enfants principalement, à moins que le médecin ne puisse surveiller lui-même la médication ou en confier la surveillance à des personnes qui comprennent parfaitement l'objet de cette médication. Nous ne la comprenons, du reste, que pour les coqueluches intenses ou rebelles, car, avant tout, le médecin ne doit pas nuire, et une pareille médication peut faire courir de véritables dangers lorsqu'elle se trouve entre des mains inhabiles ou inexpérimentées.

Le Dr Beigel a pu guérir, au moyen de deux injections de 5 milligrammes chacune d'acétate de morphine, une petite fille âgée de trois ans, forte et bien développée, atteinte de coqueluche. Après la première injection, l'enfant tomba dans un sommeil profond qui dura au moins dix-huit heures. Au réveil, la toux reparut, mais sans être suivie d'inspirations sifflantes. Une seconde injection fut faite cinq jours après et amena un sommeil de huit heures. L'enfant ne toussa plus que très peu et très légèrement. Les vomissements n'eurent plus lieu, l'appétit devint plus énergique et le rétablissement ne tarda pas à être complet.

Choléra. — Cette terrible maladie, qui semble se jouer des agents thérapeutiques les plus énergiques, paraît être heureusement influencée par la morphine. Les Drs Patterson et Werry paraissent être les premiers qui aient essayé de pratiquer aux cholériques des injections sous-cutanées de cette substance. Ils en ont fait un fréquent usage dans une épidémie grave qui a sévi à Constantinople. Les succès obtenus furent tels, qu'ils délaissèrent les autres

remèdes pour s'en tenir à ce mode de traitement. Dans les cas ordinaires, une ou deux injections de 1/4 à 1/2 grain de morphine ont suffi pour calmer les accidents ; rarement il a été nécessaire de pratiquer trois ou quatre injections. Dans les cas où la maladie était bien nettement accusée, ils ne perdaient pas de temps à essayer telle ou telle médication ; ils pratiquaient une injection de 1/4 de grain de morphine, et le malade était couché dans un lit bien chaud et entouré de bouteilles d'eau bouillante. Le malade s'endormait, et généralement, en se réveillant, il était à peu près bien. Dans un certain nombre de cas, la maladie était pour ainsi dire jugulée. Voici les résultats obtenus par ces deux praticiens :

	Nombre de cas.	Guéris.	Morts.
Traitement ordinaire.	10	1	9
Traitement par les injections de morphine.	42	22	20

Il est important de noter que parmi les sujets traités par les injections de morphine, huit étaient dans un état complètement désespéré, agonisants, au moment où l'injection fut pratiquée ; un de ces malades avait une ancienne affection grave du foie, et un autre était dans un état de phthisie avancée, de sorte qu'en réalité sur trente-deux malades le traitement par la morphine n'a donné que dix décès. Parmi ces dix décès, l'un est fourni par un homme âgé de soixante ans, un autre par une femme dans l'état puerpéral, enfin trois par des ivrognes de profession.

Avant Patterson et Werry, Sydnam s'était servi de la morphine en administrant l'opium à haute dose dans un cas de choléra avec convulsions horribles, vomissements affreux, sueurs froides, pouls à peine sensible. Il réitéra plusieurs fois les doses en les augmentant. Les symptômes se calmèrent et l'administration de la morphine fut continuée à doses décroissantes pendant quelque temps.

Cazin, dans la diarrhée prémonitoire ou qui précède le choléra, a obtenu de très bons résultats avec les opiacés administrés soit en potion, soit en lavement. Il a presque toujours réussi chez les malades qui avaient eu la précaution de se tenir au lit ou d'exciter la transpiration par des infusions chaudes légèrement alcolisées.

Chorée. — Dans les cas les plus rebelles de cette névrose, nous avons d'abord tenté, disent Trousseau et Pidoux, en désespoir de cause, de hautes doses d'opium et par conséquent de morphine, et nous sommes arrivés à des résultats si extraordinaires et si satisfaisants que nous avons dès lors traité un grand nombre de chorées par cette méthode. Mais, quand la chorée est très grave, l'opium doit être donné à des doses considérables de 5 centigrammes à 1 gramme par jour ; à l'Hôtel-Dieu, nous avons porté chez une

femme la dose de sulfate de morphine jusqu'à 40 centigrammes dans les vingt-quatre heures; en un mot, nous faisons donner 25 milligrammes d'opium d'heure en heure, jusqu'à ce que les mouvements convulsifs soient notablement calmés et qu'il y ait commencement d'ivresse; puis, nous entretenons toujours le malade dans le même état d'intoxication pendant cinq, six et même huit jours; nous nous arrêtons alors pour donner quelques bains et faire reposer le malade; puis, nous recommençons quelques jours après. Il est rare qu'au bout de quinze jours la chorée ne soit pas tellement modifiée que la nature achève elle-même la guérison en peu de temps.

On ne doit pas oublier que la morphine est toujours nuisible dans les cas de chorée où il y a congestion sanguine au cerveau.

Coliques néphrétique et hépatique. — Cette colique est fréquemment causée par la présence d'un ou de plusieurs calculs dans le rein ou dans l'urétère. La morphine agit ici à la fois contre la douleur et contre le spasme qui retient les calculs. Elle a donné de très bons résultats dans un grand nombre de cas. Le Dr Forget, de Strasbourg, a publié plusieurs observations de guérison due à l'emploi de la morphine. Il est d'avis qu'en supprimant la douleur et le spasme, ce remède salutaire et héroïque peut favoriser la dilabilité des canaux en même temps qu'il rend indolore la marche des calculs.

Colique de plomb. — L'usage de la morphine dans le traitement de la colique de plomb est depuis longtemps habituel. Tronchin, Stoll, Dehaen, Brachet, Bricheteau, Bouvier, etc., en ont retiré de très bons résultats. Martin Solon a conseillé d'employer le chlorhydrate de morphine à dose progressive, en commençant par 1 centigramme jusqu'à 35 centigrammes dans les vingt-quatre heures. Tauquerel, dans son traité des maladies de plomb, déclare avoir vu donner le chlorhydrate de morphine et l'opium dans quatre-vingt-quatre cas.

Dans les cas les moins intenses, la guérison a eu lieu dans l'espace de cinq à six jours; ceux d'intensité moyenne ont résisté de six à sept jours; les graves n'ont cédé, terme moyen, qu'au bout de huit à dix jours. Sur ces quatre-vingt-quatre cas, il a eu l'occasion d'observer cinq rechutes : quatre paralysies, trois encéphalopathies. Dans vingt-cinq cas d'intensité variable, la maladie à résisté à cette médication; mais dans huit cas de colique violente et deux d'intensité moyenne, les sels de morphine ont fait cesser en quelques jours la colique après l'emploi infructueux des vomi-purgatifs. Enfin, Tauquerel regarde le traitement de la colique saturnine par les opiacés comme étant supérieur à tous ceux qui ont été employés jusqu'à ce jour.

Thiberti, de Milan, préconise tout spécialement ce même mode de traitement.

Le Dr Ed. Labarraque a rapporté l'observation remarquable ci-dessous, qui fait ressortir l'évidence bien réelle de l'efficacité de la morphine :

« Le 4 octobre 1871 est entrée à l'hôpital Necker, la nommée R..., Victorine, âgée de dix huit ans, polisseuse de caractères. Elle raconte qu'elle est sujette depuis environ trois ans à des coliques de plomb, dont la première attaque remonte au début de son travail dans cette profession ; elle fut soignée à cette époque aux Enfants malades (1868). Au début, son ouvrage consistait à *casser les queues*, c'est-à-dire à enlever avec les doigts les bavures qui restent adhérentes aux caractères après la fonte ; mais depuis la fin de mai 1871, elle était occupée à limer les caractères, ce qui produit une poussière très abondante, et malheureusement les ouvrières n'étaient que très imparfaitement protégées par un système de ventilation des plus insuffisants.

« Trois semaines environ avant son entrée à Necker, elle a eu de très vives coliques, pour lesquelles elle a été traitée à l'hôpital Cochin ; elle ne paraît pas avoir présenté rien de particulier dans cette circonstance.

« L'urine examinée avec soin, à l'entrée de la malade, n'offrit pas la moindre trace d'albumine, ni par la chaleur, ni par l'acide ; elle fut assez abondante dans les vingt-quatre premières heures. On mit la malade au traitement par le miel et la fleur de soufre ; extrait thébaïque, 10 centigrammes.

« Elle ne se plaignait alors que de coliques assez fortes ; mais elle signalait surtout de vives douleurs dans la masse sacro-lombaire et les muscles de la région postérieure du cou ; la pression, loin de diminuer la souffrance, semblait l'exaspérer ; cependant l'état général était des plus satisfaisants.

« Le 7 octobre, à huit heures du matin, appelé en hâte auprès de la malade que je trouve dans le coma, j'apprends que depuis la veille, dix heures du soir, elle a eu cinq attaques épileptiformes pendant lesquelles on a vu du tremblement des membres et de l'écume aux lèvres. Révulsifs cutanés, à neuf heures et demie.

« Le Dr Laboulbene assiste à une nouvelle attaque : yeux convulsés, mouvements cloniques des bras et des jambes ; renversement de la tête en arrière ; apparition d'écume aux lèvres ; la scène dure environ une minute et demie ou deux minutes, puis la malade retombe dans le coma. La langue porte la trace de plusieurs morsures ; purgatif, huile de ricin avec deux gouttes d'huile de croton tiglium, vésicatoire à la nuque ; injection sous-cutanée sur les côtés du cou de 40 gouttes d'une solution au cen-

tième, soit 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine. A une heure de l'après-midi, six nouvelles attaques; à deux heures un quart, trois autres; seconde injection de 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine; à six heures du soir, la malade dort; elle a encore eu une crise à trois heures, mais elle a bien reposé depuis quatre heures. L'examen de l'urine obtenue en sondant la malade n'a montré par la chaleur et l'acide nitrique qu'un léger nuage albumineux. Le 8 octobre, garde-robes abondantes pendant la nuit; le purgatif n'a été administré la veille que vers cinq heures, la malade étant sans connaissance, mais faisant des efforts automatiques de déglutition. La connaissance est parfaite; la malade racconte qu'elle a eu besoin d'uriner toute la nuit sans y parvenir. Elle est sondée; elle n'a conservé aucun souvenir de ce qui s'est passé pendant deux jours. On donne : limonade avec 60 grammes de citrate de magnésie par litre; julep avec 2 grammes iodure de potassium; extrait thébaïque, 10 centigrammes. L'albumine apparaît en assez grande quantité dans l'urine ; elle est plus abondante le lendemain.

Le traitement comprend : lavement purgatif des peintres, limonade sulfurique, pilule d'extrait thébaïque à 5 centigrammes. Le 10, on fait à la tempe droite une injection de 20 gouttes de la solution de morphine ou 1 centigramme de chlorhydrate de morphine. On administre : limonade purgative, miel et soufre, potion iodurée. L'albumine, qui a augmenté d'une façon considérable jusqu'au 15, diminue progressivement à partir de cette époque pour disparaître le 28. La malade sort guérie le 9 novembre.

Il ressort de cette observation que la guérison doit être attribuée, bien évidemment, à la quantité considérable de morphine (4 centigrammes) injectée dans l'espace de cinq heures. En effet, après quinze attaques convulsives épileptiformes, et alors que les accidents semblaient tendre à s'exaspérer, le chlorhydrate de morphine injecté sous la peau procure une sédation rapide, un sommeil paisible avant que le vésicatoire ait pu produire son effet, avant que le purgatif énergique qui a été donné, ait pu être administré. Et cette action semble d'autant plus claire et plus utile à constater que, dans ce cas particulier, les injections ont été pratiquées comme moyen sérieux de traitement sur une malade qu'on pouvait regarder comme vouée à une mort certaine.

Délire des blessés. — A la suite des blessures graves et profondes, à la suite des grandes opérations de la chirurgie, on voit trop souvent, dit Trousseau, les malades être pris presque immédiatement de tremblement et de délire. La morphine peut rendre de très grands services dans cette circonstance. Il faut commencer par de petites doses, les répéter et les augmenter,

si besoin est, jusqu'à ce que le sommeil survienne. Padioleau, Malgaigne et Maclachlan ont pensé que l'inflammation traumatique qui succède aux grandes opérations chirurgicales consiste, pour ainsi dire, en deux éléments : l'élément nerveux ou la douleur, et la fluxion sanguine. Ils ont pensé qu'en paralysant le premier, ils arriveraient, non pas à prévenir l'apparition de l'autre, ce qui est impossible, mais, du moins, à le modérer et à lui ôter, par conséquent, son extrême gravité. En conséquence, ils ont conseillé la morphine à haute dose tant que des désordres inflammatoires sont à craindre.

Delirium tremens. — Les sels de morphine jouissent d'une grande efficacité contre cette affection. C'est à Simmons que l'on doit d'avoir osé, le premier, donner de fortes doses du médicament. Wittcke le manie avec une grande énergie et son exemple a été suivi par Sulton, Delaroche, Guersant, Duméril, Dupuytren, Rayer, Szerlecki, Forget, Stockes, Trousseau, etc. Au début, on administre de petites doses fréquemment répétées; on augmente progressivement pour arriver à obtenir un sommeil profond.

Le Dr Perrin ayant à traiter un cas de *delirium tremens* très intense et parfaitement caractérisé, ordonna une potion contenant 20 centigrammes d'acétate de morphine. L'ingestion de cette potion n'étant suivie d'aucune amélioration notable dans l'état du malade (le délire, au contraire, ayant encore augmenté), une seconde en tout semblable fut prescrite. A peine les deux tiers de cette dernière furent-ils avalés, qu'une tendance au sommeil parut enfin se montrer, bientôt même un véritable moment de sommeil s'empara du malade, à la suite duquel il y eut manifestement quelques retours d'intelligence; celle-ci ne tarda pas à redevenir complète après d'autres petits sommes. Le lendemain, un sentiment de courbature dans les membres et un besoin de repos et de silence furent les seuls symptômes qui persistèrent; deux jours après, le malade était en parfaite santé.

Dans la *Lancette* de Londres, nous trouvons une observation de *delirium tremens* traité, avec les meilleurs effets, par les sels de morphine. Le chloral avait été administré, au début, sans aucun succès, et les accidents devenant de plus en plus graves, le Dr Frederick Simms administra la morphine pendant deux jours, au bout desquels le malade retrouva le calme et redevint raisonnable. La guérison marcha rapidement et fut complète après onze jours de traitement.

Destruction du fœtus dans les grossesses extra-utérines par la morphine. — On a préconisé pour la destruction du fœtus en cas de grossesse extra-utérine, l'emploi de la morphine en injections dans l'épaisseur même du corps du fœtus. Le Dr Bennert a publié une observation d'un cas traité avec plein

succès par cette méthode, qui, d'après lui, serait préférable soit à l'opération de la laporotomie, soit même à l'emploi de l'électricité. Dans le cas du Dr Rennert, la position de la tête du fœtus ayant pu être déterminée avec une précision suffisante, on fit dans son épaisseur, à l'aide d'une longue aiguille, une injection de 15 gouttes d'une solution de morphine à 3 p. c., contenant quelques gouttes d'une solution phéniquée à 5 p. c. Pendant l'opération, la malade n'accusa aucune douleur appréciable, mais une heure après, il y eut des mouvements violents du fœtus qui se calmèrent graduellement au bout de douze heures environ. La masse fœtale s'élimina par le vagin en provoquant chez la mère des douleurs et des phénomènes fébriles.

En l'espace de deux mois, la malade était complètement guérie.

On trouve dans les journaux de médecine d'autres cas dans lesquels la morphine a été employée avec succès à la destruction du fœtus.

Diabète. — On a vanté les bons effets de la morphine dans cette maladie. Les médecins, parmi lesquels il convient de citer Aetius, Willis, Warren, Rollo, Hufeland, Moncy, Tomasini, Marsh, Carter, Prout, qui ont employé ce médicament, l'ont donné à des doses considérables et sont allés même jusqu'à produire le narcotisme. Dans un cas, le Dr Forget, de Strasbourg, a donné journellement 2 grammes d'opium sans aucun inconvénient. Toutefois, on ne doit arriver à de telles quantités que graduellement et avec beaucoup de prudence, (sans oublier pourtant que l'excessive excrétion dans cette maladie causant une élimination rapide des principes actifs de l'opium, il devient logique d'élever la dose).

Pour le Dr Caustadt, la morphine enraye la faim et la soif ainsi que la sécrétion urinaire; le Dr Pecholier lui attribue la propriété de ralentir, de retarder, d'arrêter le mouvement de désassimilation nutritive. Reynold Koller, Valleix, Ormerod, Grisolle, considèrent la morphine comme un simple palliatif. Coze lui refuse toute action bienfaisante, et Cazin la rejette comme un agent qui détruit l'appétit et enlève aux malades la faculté de résister, par l'ingestion d'une alimentation appropriée, à la perturbation de nutrition qui les épuise.

Les nouvelles expériences de Pecholier et de Mitchell Bruce, qui ont traité avec succès par la morphine plusieurs diabétiques, s'inscrivent en faux contre ces charges accablantes et établissent définitivement les bons offices de la médication morphinée contre la glycosurie.

Diarrhée, dysenterie. — La diarrhée est heureusement influencée par la morphine. Dans la diarrhée aiguë, les lavements, les potions, les fomentations suffisent ordinairement pour mener à fin la maladie; mais dans la diarrhée chronique, elle n'a qu'un effet palliatif et momentané. Il faut promp-

tement recourir à d'autres moyens. On met alternativement en usage, suivant les indications, les astringents, le bismuth, le phosphate de chaux, auxquels on associe utilement les sels de morphine. Les Drs Legagneur et Deblangey ont, dans le service de Velpeau, étudié avec persévérance et attention les effets des injections sous-cutanées de morphine sur la diarrhée. Les observations qu'ils ont faites leur ont permis de formuler les conclusions suivantes : Les injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine constituent un bon mode de traitement dans la diarrhée aiguë et la diarrhée des phthisiques, et ont donné des succès dans des cas où toutes les autres méthodes avaient échoué; elles arrêtent la diarrhée dans les deux premières périodes de la phthisie pulmonaire, en général elles la modèrent dans la troisième, parfois la suspendent.

Pour obtenir de bons effets de cette médication, il ne faut pas craindre d'augmenter les doses; la plupart des malades supportent facilement 4 centigrammes par jour, mais il sera prudent de débuter par 5 milligrammes le matin et 5 le soir, certains sujets étant fort sensibles à l'action du médicament.

C'est la région iliaque droite qui paraît être le lieu d'élection pour les injections des tissus dans le traitement de la diarrhée des phthisiques.

La médication par la morphine paraît être nuisible dans la diarrhée critique qui soulage toujours le patient et souvent le guérit, ainsi que dans toute autre hypersécrétion qui aurait le même caractère.

De l'efficacité de l'action des sels de morphine dans la diarrhée on avait conclu *a priori* à son utilité dans le traitement de la dysenterie aiguë. Sydenham, Sennert, Brunner, Wepffer, Ramazzini ont le plus contribué à accréditer ce mode de traitement. C'est surtout dans les dysenteries épidémiques que la morphine montre son efficacité; en Algérie, on traite les soldats atteints de cette affection, après que l'on a combattu l'inflammation, par l'ipécacuanha et la morphine.

Le traitement de la dysenterie par les sels de morphine ne peut avoir de succès prompt et réel que lorsque la maladie est récente, lorsque l'ulcération, la désorganisation de la muqueuse du gros intestin n'est pas consommée, c'est-à-dire dans le premier septennaire. S'il a perdu de son crédit, c'est qu'il est mal appliqué, c'est-à-dire qu'on en use avec crainte et défiance, à des doses impuissantes; sans proportion avec la gravité et la résistance du mal.

Douleur. — La douleur est ordinairement calmée par la morphine, quelle qu'en soit d'ailleurs la cause, non que le mal lui-même soit toujours calmé, mais parce que le cerveau devient moins apte à percevoir la sensation douloureuse.

La douleur, et même l'appréhension de la douleur peuvent, chez quelques personnes irritables, donner lieu à des troubles nerveux et notamment à un tremblement qui a quelque analogie avec celui des ivrognes. Ainsi, dit Trousseau, des opérations bien simples et bien légères peuvent donner lieu à des accidents de ce genre. Le cathétérisme est dans ce cas. Dans de telles conjonctures, l'efficacité de la morphine est incontestable. On doit prescrire ce médicament quelque temps avant l'opération et à dose suffisante pour qu'il y ait un peu de tendance au sommeil.

Les injections de morphine sont particulièrement recommandables dans les ruptures musculaires partielles auxquelles on a donné le nom de coups de fouet, de tours de reins.

Faites dans la vessie, elles peuvent être d'un très utile secours thérapeutique; les expériences du Dr Guyon ont démontré qu'elles peuvent amener un soulagement remarquable dans les cas de cystique aiguë du col avec un ténesme violent et une très grande difficulté de miction.

Suivant le Dr Vibert, les résultats obtenus avec des injections hypodermiques de morphine pratiquées avant la thoracentèse montrent les avantages de cette médication qui atténue beaucoup la souffrance inhérente à l'opération, met les opérés à l'abri des syncopes et de leurs redoutables conséquences, et leur procure un bien-être qui se produit aussitôt que l'opération est terminée, qui persiste pendant de longues heures et que l'on peut, s'il est nécessaire, prolonger à l'aide de nouvelles injections.

En mélangeant la potasse caustique avec le chlorhydrate de morphine, on diminue énormément les souffrances consécutives aux cautérisations.

L'utilité des sels de morphine est incontestable dans les affections douloureuses quelconques surtout quand l'élément douleur prédomine. Elle apparaît avec une évidence remarquable dans les cas suivants : abcès, catarrhe de la vessie, affections cutanées, blennorragie cordée, cancer, chancres, engelures, hémorroïdes, orchites, panaris, plaies, rhumatisme, ulcérations de la cornée. Les sels de morphine ajoutés aux pommades, aux liniments, aux cataplasmes, aux fomentations, apportent dans ces cas un soulagement qui seul suffit pour prévenir ou même dissiper les accidents résultant de l'intensité des douleurs.

Dyspnée. — Les injections de chlorhydrate de morphine agissent, suivant le Dr Alexandre Renault, non seulement contre la douleur qu'elle fait disparaître, mais encore modèrent très efficacement les accès de dyspnée. Le résultat est constant quelle que soit la cause de la gêne respiratoire, que celle-ci tienne à une affection des organes thoraciques ou à une autre maladie, qu'elle soit accompagnée ou non de douleur. Le Dr Huchard a qualifié la

morphine de remède eupnéique. Les observations du savant docteur et celles de A. Dumas, démontrent qu'elle mérite bien ce nom. Pour eux, la morphine en injections sous-cutanées est le remède de l'oppression et de l'angoisse. Que cette gêne de la respiration tienne à un spasme des fibres lisses de Reissessen ou des muscles du thorax, qu'elle se lie à des douleurs névralgiques plus ou moins vives ou à un état névropathique général, la morphine en aura raison, l'oppression cessera, la respiration deviendra plus facile et un bien-être plus ou moins grand succédera au malaise primitif. Renault fait des injections dans tous les cas de dyspnée nerveuse, cardiaque, pulmonaire. Huchard a constaté l'efficacité des injections de morphine dans toutes les dyspnées, même la dyspnée urémique. D'après lui, les injections ont leur maximum de puissance dans les affections aortiques, leur minimum dans les affections urétrales. Levi, Vibert, Guber, ont fait la même remarque; mais, suivant Catrin, la morphine est souvent impuissante à soulager ce genre de dyspnée.

Dans la dyspnée et la pleurodynie des phthisiques, on ne saurait trop faire l'éloge de la médication morphinique.

Éclampsie. — Les injections sous-cutanées de morphine, soit seules, soit associées à l'hydrate de chloral, ont donné dans plusieurs cas des résultats inespérés. Les Drs Scanzoni, Franque et Coudereau ont publié différentes observations de guérison.

Dans les formes convulsives, le Dr Coudereau a employé un certain nombre de fois la morphine à doses élevées; il n'a jamais observé dans ces cas les accidents que déterminent souvent des doses beaucoup moindres.

Gastralgie, ulcère simple de l'estomac. — Si la maladie dépend d'un simple trouble de la digestion, si l'on a toute raison de croire que le mal ne tient pas à des phénomènes organiques du moins accessibles aux moyens d'investigation qu'on possède, si la souffrance gastrique est essentielle, en un mot, les préparations de morphine sont d'un puissant secours; elles suffisent même dans l'immense majorité des cas, avec une diététique convenable, à tous les frais de la guérison. Suivant Trousseau et Pidoux, l'emploi de la morphine à petites doses donne d'excellents résultats dans quelques gastralgies violentes et rebelles. Ces doses suffisent pour faire passer les douleurs et rendre faciles les digestions devenues impossibles. Sandras, Saint-Martin et Cazin rapportent à cette médication de nombreux cas de guérison.

Le Dr Pasqua a obtenu par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine un éclatant succès de guérison d'ulcère simple de l'estomac. Cette maladie, que le célèbre Trousseau considérait comme incurable, a promptement cédé à l'emploi de cette substance analgésique.

Hystérie. — Les préparations de morphine modifient d'une manière heu-

reuse les phénomènes hystériques. Bichat, Gendrin, etc., ont préconisé cette substance dans le traitement de cette névrose si habituellement rebelle. Ce dernier praticien a montré que, pour triompher de cette maladie, lorsqu'elle se produit sous forme d'accès très répétés et très violents, il importe de l'attaquer avec des doses beaucoup plus élevées qu'on ne le fait généralement.

Insomnie. — La morphine a été préconisée contre l'insomnie. Cet agent est, en effet, un des plus sûrs moyens de procurer le sommeil ; quelques centigrammes suffisent pour endormir; mais le sommeil est ordinairement lourd, agité par des rêves pénibles, troublé par des réveils en sursaut, et son usage devient bientôt une cause nouvelle d'insomnie, l'organisme ne pouvant se passer de l'action de cette substance. On se voit alors obligé de recourir à des doses successivement plus considérables ; de là, des troubles graves dans les fonctions de la vie animale et de la vie organique. Depuis la découverte du chloral, l'emploi de la morphine est moins fréquent contre l'insomnie. On a raison de faire usage du nouveau corps qui paraît inoffensif lorsqu'il est administré à doses convenables.

Maladies mentales, folie. — Le D[r] A. Voisin a publié un mémoire remarquable sur le traitement curatif de la folie par le chlorhydrate de morphine.

Il commence par l'exposé historique que nous donnons ci-dessous et qui exprime, aussi complètement que possible, l'état de la question de ce traitement par les opiacés.

Voici cet exposé :

En 1845, Moreau de Tours a publié la première observation de guérison d'un aliéné par l'opium. Il s'agit d'un cas de manie intermittente qui a cédé à des doses croissantes d'extrait d'opium jusqu'à production du narcotisme.

Michea a beaucoup et avec succès employé l'opium et la morphine dans la folie. Il a guéri onze aliénés sur dix-sept, et la durée moyenne de la folie a été d'un mois et demi à deux mois.

Les doses les plus fortes d'extrait d'opium qu'il a administrées pendant tout le traitement, ont été de 9 grammes, les plus faibles de 3 grammes. La folie était douze fois partielle et cinq fois générale.

Engelken a conclu de ses essais sur l'emploi de l'opium chez les aliénés que la dépression morale, l'angoisse précordiale, la mélancolie hypocondriaque sont les principales indications pour son usage.

Baillarger a publié une observation de manie qu'il a guérie par l'opium à la dose de 30 centigrammes par jour, et il a émis l'opinion que l'opium était indiqué dans tous les cas de manie et surtout chez les malades affaiblis.

Dans la même année, les annales médico-psychologiques disaient que

l'opium restait frappé en France d'un ostracisme inexcusable parmi les agents employés à combattre le délire.

Le Dr Clerici a été conduit à l'emploi des opiacés dans la folie triste, par cette considération que chez beaucoup de mélancoliques, des inquiétudes, la crainte, la peur, semblent le plus souvent, en tourmentant les malades, entretenir leur état maladif, tandis que l'administration de l'opium produit habituellement un délire gai ou tout au moins une disposition exhilarante.

Le traitement commençait par l'emploi de trois à quatre pilules de 1/3 de grain d'opium. Le nombre était augmenté chaque jour de deux pilules, jusqu'au chiffre de dix. A cette dose on s'arrêtait, et puis on reprenait le médicament à des quantités moindres. Sous l'influence de cette narcotisation graduée, le délire, les hallucinations, les pénibles inquiétudes, l'insomnie, l'irritation générale se continuaient sans amélioration appréciable pendant les premiers jours, mais vers le douzième, quand les malades prenaient à peu près 4 décigrammes d'opium, apparaissaient de légers intervalles de repos, une faible diminution du délire et des hallucinations sombres; on voyait disparaître, lorsqu'elles existaient précédemment, les congestions de la face et la céphalée.

De quatre malades (femmes) que Clerici a traitées ainsi, une se croyait damnée, une seconde devenue folle à la suite d'un violent effroi, était portée au suicide, une troisième se croyait poursuivie par la haine générale; la quatrième, tout en ayant la conscience de son état et de ses hallucinations, ne cessait d'avoir peur des autorités politiques auprès desquelles elle se croyait compromise.

Des moyens variés n'avaient nullement empêché l'aggravation de la mélancolie, tandis que l'opium amena une guérison définitive.

Marcé a guéri une mélancolie par l'opium donné à la dose maxima de 85 centigrammes.

Legrand du Saulle a remarqué que l'opium administré dans la manie à doses progressives, puis brusquement supprimé, est d'une grande efficacité; il dit avoir échoué toujours lorsqu'il s'est agi de combattre la lypémanie et la monomanie.

Morel a employé avec succès l'opium dans certains cas de folie; il l'administrait jusqu'à 20 centigrammes par jour; il diminuait la dose lorsque le pouls reprenait de l'élévation, de la fréquence. Il en suspendait l'usage lorsque les dispositions hallucinatoires se produisaient; il considérait comme une des indications les plus précises de l'emploi de l'opium chez les aliénés, les cas où l'état mental des malades était aggravé par des douleurs névralgiques.

Cawford et Graves pensent que l'insomnie, qui est le signe précurseur de

la folie, et qui est accompagnée des symptômes de l'aliénation mentale commençante, est efficacement combattue par l'opium à doses progressives.

Dumesnil et Lallier ont aussi employé avec succès l'extrait gommeux d'opium uni à la digitale contre l'agitation des aliénés.

La méthode des injections sous-cutanées devait être utilisée dans la folie chez des malades qui n'ont pas conscience de leur état, et qui résistent à tout, jusqu'à rendre impossible la prise de médicaments par la bouche.

L'application de cette méthode au traitement de la folie paraît avoir été faite en 1857, par Erlenmeyer, le premier, ou du moins cet auteur a publié le premier travail sur ce sujet. Il a assigné à cette méthode l'avantage d'une action immédiate et sûre. Elle est employée à l'asile d'aliénés d'Illenau.

Les avantages qui ont été reconnus à l'emploi des injections de morphine, par Roller, sont une action sédative qui dure de trois à six heures, et une vertu curative dans la lypémanie et dans les aliénations où il existe des névralgies.

D'un autre côté, Reisner dit n'avoir rien obtenu avec la morphine dans la folie triste, et il affirme que la morphine n'a jamais retardé, ni prévenu les accès de folie intermittente, et n'a jamais guéri les malades dont la folie dépend d'hallucinations de la vue et de l'ouïe. Pour ce médecin, la morphine est efficace contre les anomalies de la sensibilité périphérique et elle a peu d'effet dans la manie aiguë.

Kraft-Ebing, élève de Roller, insiste sur la coexistence dans la plupart des affections mentales, de deux facteurs : l'un central, l'autre périphérique, constamment liés l'un à l'autre, et il déclare que c'est cette découverte de l'élément périphérique de nature névralgique qui a conduit le médecin d'Illenau à faire usage des injections sous-cutanées dans la folie.

Kraft-Ebing a vu cette méthode réussir dans la lypémanie, surtout lorsqu'il y a en même temps des névralgies ; dans l'hypocondrie ; dans la folie déterminée sympathiquement par des névralgies, par des névropathies ; dans la folie hystérique ; dans la manie causée par anémie, lorsque le délire a pour cause des sensations névralgiques.

Tigges a traité des aliénés ayant des sensations périphériques, et il dit que les injections de morphine ne sont suivies que d'une amélioration passagère tant de l'état physique que des sensations anormales.

Cet exposé historique nous apprend qu'un certain nombre d'auteurs recommandables nient l'influence curative des préparations opiacées sur la lypémanie, sur la monomanie, et qu'un seul admet la guérison possible d'un halluciné par cette médication. Les folies que quelques-uns regardent comme

curables sont : la folie mélancolique anxieuse avec douleurs, avec névralgies, avec insomnies, et la manie.

Quant à la posologie, Erlenmeyer a bien dit qu'il commençait le traitement par la dose de 1 milligramme avec une solution au vingt-sixième.

Kraft-Ebing nous a bien appris qu'à Illenau la dose initiale varie de 1 à 2 centigrammes d'acétate de morphine et que l'augmentation des doses est lentement progressive ; mais en dehors de ces données thérapeutiques du début, on ne trouve aucune indication pour éclairer sur les doses qu'on peut administrer, sur les accidents à redouter, sur les contre-indications, sur les phénomènes physiologiques dont il faut ou non se préoccuper, sur la variabilité dans les doses et sur la façon dont il faut abaisser la quantité du médicament.

Toutes ces questions mal étudiées et difficiles à résoudre ont été parfaitement élucidées par le Dr Voisin. Ses expériences ont porté sur quarante-huit malades. Voici le résumé de ses observations :

Guérisons. — Parmi les vingt-cinq malades que j'ai guéris, six, dit-il, étaient atteints de folie générale avec hallucinations, agitation excessive et incohérence.

La dose quotidienne la plus forte de morphine que j'ai dû employer dans ces six cas a été de 24 centigrammes, et la moins forte, de 31 milligrammes.

La durée moyenne du traitement a été de quatre mois.

Dix étaient atteints de folie lypémaniaque avec hallucinations isolées ou multiples.

La date de la maladie était au moins d'un mois et au plus de deux ans.

La dose quotidienne de morphine a été au maximum de 359 milligrammes.

La durée moyenne du traitement a été de trois mois.

Trois étaient atteints de folie lypémaniaque à forme extatique avec hallucinations.

La maladie remontait au moins à dix jours et au plus à quatre mois.

La dose employée a été de 298 milligrammes au maximum et la durée du traitement de trois mois en moyenne.

Trois aliénées étaient atteintes de folie lypémaniaque avec idées mystiques religieuses et de suicide.

La maladie remontait chez toutes à six mois au moins.

La dose du médicament a été de 360 milligrammes au maximum et la durée du traitement de quatre mois en moyenne.

Deux étaient atteintes de folie hystérique avec hallucinations et conceptions délirantes tristes.

Chez la première, la maladie datait de trois ans ; la morphine a été donnée à la dose de 380 milligrammes au maximum et la durée du traitement a été de onze mois.

Chez la deuxième, la morphine, donnée à la dose de 90 milligrammes au plus par jour, a amené la guérison en un mois.

Une était atteinte de folie lypémaniaque avec hallucinations psychiques, idées délirantes conduisant à l'homicide.

La maladie datait de deux ans et demi; la dose de morphine employée a été de 142 milligrammes au maximum et la durée du traitement de trois mois.

Améliorations. — Parmi les onze malades améliorés :

Deux étaient atteintes de folie hystérique avec délire triste et hallucinations.

Chez l'une, la maladie datait de neuf ans; chez l'autre, elle datait de cinq ans.

La dose de morphine employée a été, chez l'une, au maximum de 149 milligrammes; chez l'autre, de 160 milligrammes.

La première a été améliorée en huit mois; la seconde, en onze mois.

Trois étaient atteintes de folie lypémaniaque avec hallucinations, agitation et incohérence.

La maladie datait, chez l'une, de quatre mois; chez la deuxième, de plusieurs années; chez la troisième, de deux ans.

La dose employée chez la première a été au maximum de 483 milligrammes; chez la deuxième, de 460 milligrammes; chez la troisième, de 598 milligrammes.

La durée du traitement a été : chez la première, de onze mois ; chez la deuxième, d'un an; chez la troisième, de dix-huit mois.

Chez deux, la folie lypémaniaque se présentait avec le type dit « à double forme ».

Chez l'une, la maladie, héréditaire, remontait à seize mois; chez l'autre, elle datait de peu de temps.

La dose maxima a été, chez la première, de 299 milligrammes; et chez la deuxième, de 460 milligrammes.

La durée du traitement a été, chez la première, de seize mois; et chez la deuxième, de neuf mois.

Deux étaient atteints de folie héréditaire, lypémaniaque, avec idées et tentatives de suicide.

Chez l'un, la maladie remontait à neuf mois; chez l'autre, à huit ans. Le suicide était héréditaire chez le dernier.

La dose maxima a été chez le premier de 360 milligrammes, chez le deuxième, de 200 milligrammes.

La durée du traitement a été chez le premier de deux mois, chez le deuxième de neuf mois.

Un était atteint de folie lypémaniaque avec stupeur, hallucinations et démence depuis onze mois.

Il a été amélioré en un an par la morphine à la dose maxima de 55 milligrammes.

Une, atteinte de folie hystérique héréditaire, à forme maniaque, remontant à plusieurs années, n'a été améliorée que par les doses élevées de 300 à 360 milligrammes données plusieurs jours de suite.

L'ancienneté de la maladie (six à huit ans) chez sept de ces malades, l'hérédité, expliquent suffisamment l'impossibilité de les guérir. Pourtant chez plusieurs l'amélioration est grande.

Insuccès. — Parmi les cinq malades chez lesquels la médication a échoué, *quatre étaient atteints de folie lypémaniaque compliquée d'idées de grandeur, de richesse.*

Chez trois, la folie remontait à plusieurs années.

La dose maxima quotidienne a été de 400 milligrammes, et la durée du traitement a été de huit mois une fois, et de deux ans ou à peu près chez les trois autres.

Un était atteint de folie lypémaniaque avec hallucinations et avec accompagnement d'un peu de fièvre, ce qui a fait penser à une folie congestive où la morphine est absolument contre-indiquée.

Chez deux, la folie lypémaniaque avec hallucinations et stupeur se compliquait d'un état de cachexie profonde, et chez tous deux il a été impossible de produire, même avec des doses de 30 à 40 centigrammes, des effets physiologiques morphiniques.

Effets thérapeutiques, posologie, marche de la guérison ou de l'amélioration chez les aliénés traités par la morphine. — De l'application quotidienne qu'il a faite de cette méthode de traitement, le Dr Voisin croit pouvoir dégager les remarques générales suivantes :

1° Pour peu que la maladie ne date pas de loin et qu'elle ne soit pas compliquée de séries de délires, la médication maintient la maladie dans l'état où elle était au moment du traitement ou bien dans sa simplicité; elle empêche la formation de délires secondaires, tertiaires, etc., de sorte que l'on ne voit pas le plus ordinairement se former la série qui aboutit fatalement à la folie systématisée, à l'incohérence et à la démence;

2° La morphine a une action remarquablement sûre sur l'agitation des aliénés, que cette agitation soit l'expression d'un délire général ou d'un délire partiel ou d'hallucinations. Le calme commence à se produire ordinairement deux ou trois heures après une injection suffisante;

3° La dose de morphine capable de calmer ces malades est très variable et ne peut être atteinte qu'après quelques jours de tâtonnements.

Une agitation peu forte liée à un délire partiel ou à des hallucinations est ordinairement apaisée en très peu de jours avec une dose de 5 à 6 centigrammes, tandis que la quantité de morphine doit être de 13 centigrammes au moins pour l'agitation intense.

Le calme obtenu, il s'agit de guérir l'aliéné, et c'est, dans la pluralité des cas, avec des doses très élevées que l'on peut y arriver. La dose quotidienne de 13 centigrammes continuée pendant un certain temps suffit dans un certain nombre de cas, mais elle est insuffisante dans beaucoup d'autres; il faut employer jusqu'à des doses quotidiennes de 20, 30, 40 centigrammes et même de 1 gramme. On arrive parfaitement à injecter en une fois 40 centigrammes chez des malades qui en ressentent des effets physiologiques.

La manière dont le délire disparaît est aussi intéressante. Le délire se désagrège, les conceptions délirantes, les hallucinations ne forment plus un corps dont les parties se tiennent; elles disparaissent les unes après les autres, de sorte qu'un jour le malade se trouve n'en avoir que le souvenir et ne conserve qu'un peu de tristesse, de vague et d'étonnement dans l'esprit, comme si l'organe cérébral avait subi une commotion dont il est quelque temps à se remettre.

Il aborde peu à peu le médecin d'une façon aimable, tandis que jusque-là il avait été muet ou acariâtre, ou violent; il répond à quelques questions et raconte quelques-unes des sensations qu'il a éprouvées; il parle de ses hallucinations; il a bientôt la conscience qu'il a été ou est encore malade; il recouvre intégralement la mémoire, et il se souvient d'une foule de faits passés relatifs à son entrée dans l'hôpital; il parle au médecin de ses affections, de ses désirs; il écrit aux siens pour demander des nouvelles de la famille; il se laisse dès ce moment traiter sans résistance, et en peu de temps l'individu passe de l'état de folie à l'état de raison à peu près entière; la transition est quelquefois rapide.

De méfiants envers le médecin, ils deviennent confiants; d'insubordonnés, ils sont soumis, réguliers. Au lieu de rester isolés des autres, au lieu de batailler avec leurs voix, au lieu de menacer leurs voisins, au lieu de se répandre en invectives contre ceux qu'ils croient leur faire du mal, ils recherchent la compagnie des autres malades, ne parlent plus à tort et à travers, ne s'agitent plus, se mettent à travailler à des travaux de ménage, à la couture et sont confiants envers les personnes qui les soignent; cette transformation se fait progressivement, quelquefois même en deux ou trois jours à des doses de 13 à 26 centigrammes le plus ordinairement.

Une très petite quantité de malades ont horreur du traitement et protestent contre les injections quotidiennes; presque tous se soumettent assez rapidement, et ce fait est d'autant plus à signaler que le contraire est la règle chez les aliénés, où tout sert d'aliment aux protestations et aux injures.

Il semble dans plusieurs cas que les symptômes de la folie disparaissent suivant un ordre inverse de l'ordre d'apparition. Ainsi, des malades qui ont eu des hallucinations, et consécutivement des conceptions délirantes, commencent par être guéris de ces dernières avant de cesser d'avoir les premières. Ils continuent pendant quelques jours encore à avoir des hallucinations, mais ils n'y croient plus.

Chez un certain nombre de malades, on constate le retour de la mémoire qu'ils avaient perdue ou qui était devenue obtuse.

Indication de l'emploi de la morphine dans les maladies mentales. — La médication morphinique guérit le plus souvent la folie lypémaniaque, soit qu'elle soit exempte d'hallucinations, soit qu'elle en soit accompagnée.

Les phénomènes, mélancolie, stupeur, extase, idées de suicide, idées religieuses, mystiques, cèdent parfaitement à la morphine et le plus ordinairement dans un laps de temps assez court.

L'agitation maniaque, idiopathique ou symptomatique d'hallucinations et de conceptions délirantes est un des phénomènes sur lesquels la morphine a le plus d'action.

L'anxiété mélancolique est ainsi rapidement améliorée.

Cette médication a une influence très puissante sur les névralgies que présentent si souvent les aliénés et surtout les femmes aliénées.

Chez un grand nombre de ces malades, en effet, le délire est déterminé et alimenté par des névralgies des membres, des voies génitales, du ventre, des parois thoraciques, de la tête et des organes des sens que la morphine guérit assez facilement.

L'important est que le médecin sache découvrir l'existence de ces douleurs, dont quelques-unes ont la plus grande influence sur la forme du délire; ainsi un point douloureux sincipital fixe donne des idées de suicide; les points douloureux situés entre l'appendice xiphoïde et l'ombilic donnent aux aliénés l'idée qu'ils ont une bête dans le ventre, etc. Les névralgies font croire aux malades qu'ils sont électrisés.

Une névralgie sous-mentale donnait à une malade des envies de mordre, et elle fut guérie de colères furieuses qui en étaient la conséquence par deux injections de morphine.

D'autres manifestations morbides de la sensibilité générale que la mor-

phine guérit encore donnent aux malades l'idée qu'on les soulève, qu'on les enlève; de là à l'idée de persécution, il n'y a qu'un pas, et c'est, en effet, ce qui se passe; la sensation douloureuse interprétée faussement conduit à la conviction de la persécution.

Eh bien, la médication morphinique est singulièrement appropriée à la guérison de ces états de folie fondée sur l'hyperesthésie du système cérébro-spinal et du grand sympathique, et lorsqu'elle ne guérit pas, elle améliore toujours.

L'insuccès absolu est une exception.

La folie à double forme et circulaire qui passe pour incurable guérit comme d'autres folies.

La folie la plus difficile à guérir est celle qui a pris son origine dans des hallucinations et celle dans laquelle les hallucinations jouent à peu près l'unique rôle.

Contre-indications de l'emploi de la morphine dans le traitement des maladies mentales. — Les contre-indications de cette méthode de traitement sont formelles pour le Dr Voisin :

1° Tout aliéné qui est atteint de folie inflammatoire iodiopathique ou symptomatique de lésions des centres nerveux, de folie épileptique ou d'une forme quelconque de paralysie générale, se trouve très mal de la médication morphinique. Une erreur de diagnostic peut être funeste aux malades;

2° La morphine n'est d'aucune utilité dans la folie par athérome artériel, et elle pourrait être nuisible en raison des congestions qu'elle produit et qui pourraient elles-mêmes amener des hémorragies par rupture vasculaire.

Effets locaux des injections de chlorhydrate de morphine chez les aliénés. — Une injection, quelque faible qu'elle soit, détermine chez les aliénés ainsi traités une sensation légèrement brûlante et produit à la peau une saillie blanchâtre comparable à la piqûre d'une ortie.

Les injections de 1 à 8 grammes et plus de solution de morphine au trentième déterminent une saillie d'un volume proportionnel et une douleur assez vive.

La tumeur disparaît au bout de deux heures, et ne laisse à sa place qu'un empâtement dont on ne voit plus de traces après quatre ou cinq jours. On reconnaît seulement qu'il y a eu là une précédente injection, et, lorsqu'un certain temps après, on pratique une injection à la même place, on sent une résistance quelquefois très grande à la distension du tissu cellulaire.

La partie du membre qui a reçu un certain nombre d'injections devient le siège d'une certaine tension, la peau a un aspect luisant et moins d'élasticité.

Effets physiologiques généraux. — L'aliéné qui reçoit pour la première

fois une injection sous-cutanée de morphine éprouve des phénomènes qui varient suivant les doses, suivant son impressionnabilité personnelle et suivant sa maladie. Aux plus faibles doses, l'individu peut éprouver de suite un léger sentiment d'étourdissement et même de vertige, de la chaleur à la tête et aux extrémités, un peu de trouble dans la vue, et un sentiment désagréable de nausée. Il peut même vomir avec des doses de 3 à 6 milligrammes, surtout s'il est très maigre, cachectique et anémique.

Aux doses moyennes données d'emblée, l'aliéné éprouve aussitôt, ainsi que l'a signalé Piédevache pour les individus non aliénés, une sensation de chaleur qui part de la partie qui a reçu l'injection, qui monte à la tête et qui s'étend dans les membres; il devient très rouge, il a la vue troublée; puis, il ressent un anéantissement général, de la somnolence qui va jusqu'au sommeil, des nausées, des irritations, des vomissements.

Au bout de trois quarts d'heure, l'étourdissement augmente, la marche est vacillante; les phénomènes sont diminués par le séjour à l'air extérieur.

La morphine cesse de produire ces effets gênants après cinq heures, mais un peu de paresse cérébrale persiste durant près de huit heures pendant les premiers temps.

A des doses fortes données d'emblée, ou bien lorsqu'une dose telle que 3 à 10 milligrammes est injectée par erreur dans une veine, l'aliéné éprouve une sensation de montée chaude à la tête, de brouillement de la vue, et il peut être pris d'un état d'anéantissement voisin de la syncope, dans lequel il fléchit en arrière et perd à peu près connaissance. Les pupilles se dilatent alors et l'on observe quelques secousses cloniques dans les muscles de la face. Cet état dure quelques minutes, après lesquelles l'individu semble se réveiller, puis, enfin se relève.

L'individu qui est traité pendant un certain temps par la morphine n'en présente pas moins des phénomènes immédiats durant les heures qui suivent les injections.

Les symptômes les plus rapides des injections fortes sont : la rougeur de la face, rougeur qui est souvent d'une teinte cerise, et l'injection des conjonctives qui dure deux heures à peu près; l'aspect endormi de la physionomie, l'accablement, la somnolence, le sommeil, une sensation de chaleur générale, une légère augmentation de température dans les quatre heures qui suivent l'injection (deux à huit dixièmes), très rarement une céphalalgie qui peut arracher des cris, du trouble de la vue; au bout d'une demi-heure, ces phénomènes cessent pour faire place à un sentiment de bien-être et de force.

Tandis, en effet, que le matin avant le traitement, les malades sont languissants, courbaturés, comme anéantis, qu'ils éprouvent un malaise qui les

empêche de travailler, ils sont vifs, alertes et travaillent après le traitement, et tandis que le matin beaucoup ressentent des frissons, ils éprouvent après le traitement un sentiment de chaleur.

D'autres phénomènes immédiats des injections chez des malades traités tous les jours, sont des nausées, des vomissements muqueux et alimentaires en nombre quelquefois très grand.

Les vomissements se produisent de suite ou après deux ou trois heures, quelquefois même après huit heures, et peuvent durer jusqu'au soir, pour reprendre le lendemain matin avant les injections.

La dose qui produit pour la première fois les vomissements varie suivant la maladie et suivant sa gravité. La quantité de 3 milligrammes peut suffire, tandis que d'autres fois il faut arriver jusqu'à 30 centigrammes. Tels sont les phénomènes immédiats que produisent les injections sous-cutanées de morphine chez les aliénés.

Voici maintenant le résumé des effets déterminés par l'usage longtemps prolongé de cette médication.

Appareil digestif. — L'appétit est diminué dans les premiers jours, mais bientôt il reparaît et il augmente notablement. La soif est intense. Les malades ressentent tous une sécheresse de la bouche souvent violente; ils salivent considérablement. Ceúx qui ont vomi dès les premières doses arrivent à ne plus vomir lorsque les doses sont très élevées. La langue est parfois très blanche dans les premiers jours qui suivent l'administration de hautes doses de morphine par la bouche. L'haleine a souvent une odeur toute spéciale. Beaucoup ont de la pneumatose, des coliques, de la constipation et même, par moments, de la diarrhée accompagnée de coliques.

Appareil génital. — La menstruation est ordinairement diminuée ou même suspendue par les premières doses de 15 centigrammes et plus; mais plus tard elle reparaît régulière, surtout lorsque la guérison a été obtenue.

Appareil circulatoire. — La circulation présente des modifications évidentes, les joues deviennent très rouges peu après l'injection et restent dans cet état pendant plusieurs heures. Les conjonctives s'injectent fortement. Le pouls change notablement.

Appareil respiratoire. — Le chlorhydrate de morphine semble n'avoir d'autre influence sur la respiration que de déterminer un léger sentiment d'oppression, mais à haute dose, il détermine souvent de l'enrouement quelques secondes après l'injection.

Durée de l'influence morphinique. — La durée de l'influence de la morphine sur les aliénés varie beaucoup d'après le degré et la variété du trouble mental. Chez les malades tranquilles, comme certains lypémaniaques, certains

monomanes, la durée de l'action est de près de vingt-quatre heures; chez les maniaques, les hallucinés et les lypémaniaques agités, la durée de l'action ne dépasse guère huit heures mais n'atteint jamais vingt heures; il en est de même chez les hystériques agités.

Aussi, il est nécessaire, si l'on veut guérir ou améliorer, de renforcer l'injection du matin par une seconde injection dans l'après-midi, et quelquefois même par une troisième injection vers la vingtième heure, les deux dernières données à des doses moins fortes que celle du matin.

Cette durée de l'action du médicament est révélée parfois par des phénomènes assez singuliers. Vers la vingtième heure, les malades ont des frissons, un malaise général, de la courbature, un sentiment d'anéantissement, sont incapables de rien faire, et tous ces malaises cessent aussitôt l'injection du matin faite. Ce besoin de la médication est d'autant plus intéressant à observer, que l'on a affaire à des malades qui d'ordinaire se refusent à tout traitement, qu'on les voit attendre avec impatience le moment où ils seront traités et prendre le tour de ceux qui les précèdent.

Effets physiologiques d'un pronostic favorable, mode d'action curative de la morphine. — L'aliéné qui guérira ou bien s'améliorera par les injections sous-cutanées de morphine présente, dès les premières doses, les phénomènes suivants qui s'accentueront, qui diminueront plus tard et dont quelques-uns cesseront enfin.

On observe par ordre d'àpparition : rougeur de la face, des conjonctives, nausées, vomissements muqueux et alimentaires, sensation de chaleur générale, anéantissement, courbature, sommeil, amaigrissement et perte de poids dans les premiers temps, diminution continue de la tension artérielle que l'on constate avec le doigt et avec le sphygmographe; puis amélioration: la physionomie, qui s'embellit, devient intelligente; le teint s'éclaircit du menton au front; le front est, à un certain moment, encore jaune, alors que le bas de la face est clair et rose; franchise et vivacité du regard, augmentation du poids et embonpoint; réapparition régulière des règles.

La corrélation entre ces phénomènes physiques et la cure de l'aliénation paraît, d'après le Dr Voisin, pouvoir être expliquée de la manière suivante :

La rougeur de la face est le résultat d'une diminution dans la tension vasculaire qui se produit aussi dans l'encéphale et qui détermine le narcotisme. Il en est de même de la sensation de chaleur générale.

La diminution continue de la tension artérielle qui remplace l'augmentation de la tension, indique que l'état asthénique du système artériel est diminué et que les fonctions végétatives vont de nouveau se rétablir.

En effet, cette asthénie est suivie de modifications visibles de la physionomie, du regard, du teint, de la face, de la couleur de la peau en général, de l'expression de la pensée, de l'augmentation du poids du corps et de la réapparition des règles, en même temps que de la diminution, puis de la cessation du délire et des hallucinations.

Il semble que la morphine facilite la nutrition de la substance nerveuse et qu'elle fasse disparaître ou diminuer l'anémie ou la dyscrasie dont on observe les symptômes et dont on a, à maintes reprises, constaté les traces dans la substance grise des circonvolutions pariéto-frontales.

Motifs d'un pronostic défavorable. — Il est une particularité très intéressante du traitement, c'est celle qui concerne la résistance aux effets physiologiques morphiniques. Cette résistance est énorme chez des individus atteints de folies incurables ou difficilement curables. Les malades qui offrent une résistance absolue aux effets physiologiques semblent ne pouvoir pas même être améliorés. Voisin regarde comme défavorable, dès le début de la médication, l'absence de vomissements, de rougeur de la face, de diminution de la tension artérielle, de narcotisme et d'amaigrissement.

Conditions physiologiques et morbides qui rendent la médication infructueuse. — Les aliénés dont le délire se réveille ou dont l'agitation se reproduit aux périodes menstruelles sont les plus difficiles à guérir.

Les aliénés qui se refusent et qui se sont refusés à manger depuis un temps plus ou moins long, supportent difficilement la médication et guérissent ou même s'améliorent rarement; il en est de même des aliénés qui arrivent dans un état de cachexie, de maigreur, de pâleur intense.

Un état plus ou moins avancé d'incohérence est une mauvaise condition pour le succès.

L'ancienneté de l'aliénation, l'état de démence, la folie systématisée, la multiplicité des délires, les idées de grandeur, rendent le plus souvent la médication inutile. L'ancienneté des hallucinations est encore un pronostic grave.

Le Dr Voisin a donné de son intéressant et utile mémoire le résumé suivant :

Le traitement de la folie névropathique et par anémie cérébrale, par le chlorhydrate de morphine administré surtout en injections sous-cutanées, donne des résultats très satisfaisants.

Cette médication est surtout avantageuse dans la folie où il existe de la sthénie du système artériel et dans les variétés symptomatiques suivantes : Lypémanie, avec ou sans hallucinations, extase, stupeur, délire religieux, mystique, agitation maniaque, anxiété mélancolique, délire à double forme;

elle n'agit qu'à la condition que les aliénés ressentent des effets physiologiques morphiniques. Elle est très nuisible dans les formes congestive et inflammatoire de folie et dans la folie par athérome.

Mettant à profit les indications thérapeutiques formulées par le Dr Voisin, divers praticiens ont traité un grand nombre d'aliénés à domicile et obtenu des résultats extrêmement favorables.

A l'asile d'Illenau, le chlorhydrate de morphine fait, depuis longtemps, merveille entre les mains des docteurs Roller et Hergt.

Le Dr Metzie a fait grand usage de la morphine et se loue de son efficacité dans le traitement des maladies mentales et surtout de la mélancolie.

Mal de mer. — Velasco a expérimenté sur lui-même et sur sa famille les bons effets du chlorhydrate de morphine contre le mal de mer; il conseille les injections de 5 milligrammes à 1 centigramme et même 2 centigrammes de substance active.

Le Dr Philippe Vincent, chargé du service médical de la compagnie royale Cunard, préconise l'emploi des injections hypodermiques de morphine contre le mal de mer. Dans les nombreux cas où il a eu à appliquer ce traitement, toujours l'alcaloïde a réussi à soulager les malades, procurant un amendement de plusieurs heures de durée et quelquefois amenant une guérison parfaite. Lorsqu'il a eu recours à l'injection dès le début des vomissements, les passagers ont pu supporter très tranquillement la traversée, quelque orageuse qu'elle ait pu être.

Le Dr baron de Thérésopolis, qui n'avait jamais pu voyager sur mer sans être malade, avait épuisé sans succès tous les remèdes prônés contre ce malaise qui peut produire les plus graves conséquences, lorsqu'il se décida à pratiquer sur lui-même une injection hypodermique de chlorhydrate de morphine. Immédiatement le mal se dissipa comme par enchantement et, pendant le voyage qu'il faisait de l'Amérique à Lisbonne, il ne ressentit plus rien. Dans sept traversées successives, il a employé le même moyen et obtenu le même succès. Les expériences qu'il a faites sur de nombreux passagers font considérer la morphine par le baron de Thérésopolis comme un remède à peu près infaillible. Dans tous les cas qu'il a eu à traiter, il a toujours employé la même dose de morphine, sans que jamais aucun accident se soit produit; il s'est servi de la solution suivante : chlorhydrate de morphine, 30 centigrammes, eau distillée, 20 grammes. Injection de 10 gouttes de cette solution à la région épigastrique.

Méningite. — Boudin et Sandras ont essayé l'opium à doses successivement croissantes dans la méningite épidémique ou cérébro-spinale, maladie qui paraît avoir plus d'affinité avec les névroses qu'avec les inflammations.

Ces médecins affirment avoir obtenu la guérison de cette affection d'une manière plus rapide et plus complète que par tout autre médicament. Chauffard, dans deux épidémies qui eurent lieu à Avignon, n'a eu qu'à se louer de son emploi.

En Angleterre, on emploie communément dans les cas de méningite avec crises hydrencéphaliques, le chlorhydrate double de morphine et de codéine.

Névralgies. — En appliquant sur le derme dénudé l'acétate, le chlorhydrate ou le sulfate de morphine le plus près possible du point d'origine du nerf douloureux, on obtient, quand la névralgie est superficielle, un soulagement très prononcé après un quart d'heure. Ce soulagement ne dure guère moins de douze heures et plus de vingt-quatre heures. Il est donc nécessaire de renouveler l'application deux fois par jour.

Lorsque la névralgie occupe les rameaux qui se distribuent aux dents, ou même quand elle attaque les nerfs de la tempe et du cou, on fait frictionner les gencives et la face interne de la joue du côté malade avec une solution assez concentrée de sulfate de morphine. On obtient ainsi des effets thérapeutiques très puissants et même un peu de narcotisme par l'absorption du médicament, bien que la salive qui en est imprégnée n'ait point été avalée. Dans les otalgies, dans les odontalgies, on applique avec avantage les sels de morphine sur le derme dénudé, derrière les oreilles.

Le Dr Ebrard, le Dr Blache et surtout le Dr Lafargue ont administré la morphine avec un plein succès dans un très grand nombre de cas. Le Dr Hayem s'est servi de la même médication contre des névralgies prétibiale, sus-orbitaire, intercostale et sciatique. Il a toujours obtenu une guérison rapide.

Dans les névralgies, les injections de morphine quant à la dose et à la fréquence de l'administration doivent être augmentées graduellement et proportionnées à l'intensité de la douleur surtout dans le tic douloureux.

Tétanos. — Les sels de morphine semblent jouir d'une certaine efficacité contre le tétanos et surtout le tétanos traumatique. Begin, Coindet, Guerni et Aran ont publié plusieurs cas de guérison par cette médication. On conseille d'administrer la morphine à doses élevées.

Maladies diverses. — Outre les cas ci-dessus, la morphine est encore journellement employée contre un très grand nombre d'affections.

Les médecins les plus illustres en vantent l'administration, soit seule, soit associée à d'autres agents dans le traitement des maladies cutanées douloureuses, dans les hémoptysies liées à la phthisie pulmonaire, dans l'hydropisie, les hémorragies, la pleurésie, la pneumonie, la péritonite, le ptyalisme mercuriel, le rhumatisme, etc.

Modes d'administration. — A cause de leur plus grande solubilité, qui permet tous les modes possibles d'administration, les sels de morphine et particulièrement l'acétate, le chlorhydrate, le sulfate sont plus fréquemment employés que l'alcaloïde lui-même. Ils peuvent revêtir toutes les formes pharmaceutiques. On peut les employer, à l'intérieur, en pilules, potions, solutions, sirops, etc.; à l'extérieur, on peut les incorporer dans un liminent, une glycérolé, une pommade, etc.

Il existe trois méthodes principales d'introduction dans l'économie de la morphine et de ses sels : 1° La méthode endermique; 2° la méthode hypodermique; 3° la méthode par inoculation. Nous les résumons brièvement avec le Dr Cazier.

Méthode endermique. — Elle consiste à appliquer les sels de morphine sur le derme dénudé au moyen d'un vésicatoire, de la pommade de Gondret ou de tout autre vésicant. Le contact du sel cause d'abord sur la partie dénudée une douleur assez vive; mais, après cette première impression, l'absorption s'opère de suite et l'effet narcotique ne tarde pas à se faire sentir. Cet effet s'affaiblit à mesure que l'on répète les applications sur la même partie, à cause des modifications vitales apportées par l'inflammation et la suppuration qui s'établissent à la surface du derme. Quand on n'a besoin que d'un effet lent et modéré, on peut continuer longtemps l'application des sels de morphine sur la surface bien nettoyée et vive d'un vésicatoire. Mais lorsque l'intensité de la douleur réclame une action énergique du médicament, on est obligé de soulever chaque fois l'épiderme au moyen d'un vésicatoire nouveau ou de la pommade ammoniacale. Il faut placer le vésicatoire le plus près possible du siège de la douleur, puis répandre directement et sans mélange le sel pulvérisé sur la plaie, car si on le mêle à un corps gras ou qu'on en saupoudre un emplâtre ou un cataplasme, l'effet devient incertain.

Méthode hypodermique. — Nous avons traité au long, dans le premier volume, la question des injections hypodermiques; nous nous contenterons d'entrer dans quelques détails sur le manuel opératoire. Ce manuel est des plus simples. On forme un léger pli à la peau de l'endroit choisi; on y enfonce la pointe du trocart ou de l'aiguille creuse en ayant soin de bien pénétrer dans le tissu cellulaire sous-cutané. Quand le pli est effacé, on applique exactement la peau autour de la canule de manière à prévenir le retour du liquide, on introduit la seringue remplie dans la canule ou l'aiguille et l'on fait agir le piston suivant la quantité que l'on veut injecter; il est certain qu'il faut éviter les gros et les petits vaisseaux, même, si faire se peut, les veines sous-cutanées et les ramifications nerveuses. Si l'on peut choisir le point où l'injection doit être pratiquée, il vaut mieux la faire à une place où

un os est situé peu profondément sous la peau. Cette précaution a pour but d'éviter l'hémorragie légère qui se produit quelquefois et de faciliter, par la pression des doigts sur un plan résistant, la diffusion de la solution médicamenteuse dans le tissu cellulaire.

Les injections doivent se faire de préférence aux endroits où la douleur se fait sentir le plus vivement, aux points douloureux, aux régions qui sont en rapport avec le nerf malade sortant d'un conduit osseux.

Les injections de morphine sont indiquées toutes les fois que se produit l'élément douloureux. Leur effet est curatif ou seulement palliatif.

Méthode par inoculation. — Elle a été préconisé par Lafargue de Saint-Émilion; elle consiste à insinuer la morphine dans l'épaisseur de la peau à l'aide d'une lancette. Si, après avoir délayé un peu de morphine avec de l'eau pour en faire une pâte, dit ce praticien, on charge de ce mélange l'extrémité d'une lancette à vacciner et qu'on l'introduise presque horizontalement sous l'épiderme, à 3 millimètres de profondeur, on observe aussitôt un peu de gonflement et une teinte rosée autour de la piqûre. Un léger prurit et de la chaleur se développent en même temps. Si on pratique plusieurs piqûres à peu de distance les unes des autres, la peau rougit partout et la chaleur est plus vive. L'absorption de la morphine s'annonce bientôt par de la céphalalgie, des bâillements, de la sécheresse de la bouche.

Cette méthode remplace avec avantage celle des frictions, si souvent insuffisante et surtout celle des vésicatoires volants à l'aide desquels on favorise l'absorption cutanée, mais au risque de produire des ulcères et des cicatrices.

De l'emploi de la voie hypodermique pour l'administration de la morphine chez les enfants et les vieillards. — Avant de parler de la morphinomanie, nous croyons utile d'attirer l'attention sur les dangers inhérents à la méthode des injections hypodermiques dans l'administration de la morphine lorsqu'on opère sur les individus appartenant à une des deux classes ci-dessus. Tout le monde sait qu'aux deux termes de la vie, la morphine et ses sels sont mal supportés. Chez l'enfant l'on évite son emploi, ou on donne de très faibles doses sous peine de voir apparaître des symptômes inquiétants d'empoisonnement; mais, chez le vieillard, on passe trop généralement outre la recommandation d'être très circonspect.

Nombreux sont les faits d'injections hypodermiques de 1 centigramme de morphine ayant été répétées au bout d'une heure et ayant rapidement déterminé la mort, dès les premières gouttes, chez des sujets âgés et affaiblis, devenus incapables de supporter cette seconde dose. Ce qui augmente le danger, c'est l'absence des phénomènes de narcotisme jusqu'au moment où l'on vient à faire une nouvelle injection. Les accidents, qui restaient en

quelque sorte à l'état latent, éclatent alors avec une soudaineté effrayante.

Morphinomanie. — La morphinomanie est l'affection qui naît de l'habitude vicieuse qui consiste à prendre régulièrement des doses toujours croissantes de morphine. L'histoire de cette affection est courte; elle date de l'époque où la méthode des injections sous-cutanées est devenue populaire; et, en dépit de la brièveté du temps, elle a atteint une grande et dangereuse extension. A Berlin et à New-York, elle a fait de tels progrès qu'il a fallu créer des maisons spéciales pour en recueillir les victimes. Elle est très répandue en Angleterre et dans beaucoup d'autres contrées.

On entre dans la morphinomanie par la porte de la douleur; c'est le cas des ataxiques, des névralgiques, et d'une foule de malheureux qui, vaincus par des souffrances intolérables, cherchent un soulagement momentané dans l'emploi d'un remède qui, bientôt, devient pire que le mal.

On entre dans la morphinomanie par la porte de la volupté; car il est une foule de sujets qui se morphinisent pour éprouver cet état de jouissance, de bien-être particulier, que tous les poisons d'habitude procurent à leurs tributaires.

On entre dans la morphinomanie par la porte des chagrins, des soucis et de la fatigue; les uns se piquent pour calmer leurs angoisses morales, les autres, pour retrouver la force qui leur est nécessaire pour accomplir un travail quotidien. Ils endorment leurs peines d'esprit, leurs troubles domestiques, leurs ennuis sociaux, comme le buveur d'alcool le fait avec sa goutte du matin; ils affermissent leurs membres chancelants avec la morphine, et lorsque celle-ci a été excrétée et que la sensation de dépression et de gêne, comme après l'excrétion de l'alcool, met devant leurs yeux leur position misérable et sans bien-être, et leur vie intellectuelle et corporelle brisée, une nouvelle dose de poison les aide à sortir de leur misère qui n'est qu'en partie d'origine spontanée. Mais les intervalles pendant lesquels ils peuvent mener une existence supportable sans morphine, deviennent de plus en plus courts, l'envie de morphine s'accroît constamment : le cercle vicieux qui les enferme se resserre de plus en plus, jusqu'à ce qu'ils deviennent incapables de résistance et qu'ils soient complètement détruits. Une des causes principales qui amènent ce dénouement fatal, c'est qu'en général, les morphinomanes sont retenus en captivité par le malaise intolérable qu'ils éprouvent quand ils s'efforcent de renoncer à leur vice. A un moment donné, le morphinomane, en état de privation, éprouve une défaillance intolérable, un sentiment de malaise général qui souvent s'accompagne de troubles allant jusqu'aux limites de la syncope, et qui peuvent aller jusqu'à la mort.

Il n'y a guère qu'une catégorie de gens qui aient presque le droit de devenir morphinomanes et auprès desquels le médecin peut se départir de sa vigilance

habituelle : ce sont les malades atteints d'une affection douloureuse et incurable. Condamnés d'avance, ils veulent et doivent être soulagés, et il vaut mieux substituer à leur maladie une autre diathèse, non douloureuse, que de leur refuser le repos que leur procure la morphine.

Les morphinomanes peuvent former deux classes; la première, renfermant les incurables douloureux (cancéreux, ataxiques, etc.); la seconde, comprenant tous les autres morphinomanes. Chez ces derniers, que le début ait été spontané ou consécutif à une maladie, le résultat est le même, et ils arrivent à contracter la passion de la morphine pour satisfaire leur propre plaisir, comme les fumeurs d'opium ou de haschich. Le point de départ seul varie, la morphinomanie ne change pas. Au point de vue clinique, on pourrait les diviser en morphinomanes incurables et en morphinomanes curables. Chez les premiers (cancéreux, etc.), la morphine doit être respectée; chez les seconds, tous les efforts doivent tendre à déraciner leur funeste passion.

Un grand nombre de médecins se sont occupés de la morphinomanie. Nous citerons parmi eux Levinstein, qui le premier a attiré l'attention sur cette grave maladie, Forget, Calvet, Laborde, Notta, Mattison, Leidesdorff, Hirschberg, Desnos, Braithwaite, Dujardin-Beaumetz, Rigal, Duburquois, Jamieson, Reid, etc. Grâce à leurs observations et à leurs études, on connaît parfaitement les symptômes, la marche, le pronostic et le traitement de la maladie, ainsi que les accidents qui peuvent survenir pendant sa durée. Avant de traiter ces diverses questions, nous allons rapporter quelques cas de morphinomanie qui nous serviront singulièrement à les élucider. Nous choisissons les plus remarquables par l'élévation des doses et l'emploi longtemps coutumé de la morphine.

Une femme et son mari, confiés aux soins du Dr Levinstein, furent admis à la maison de santé de Schœneberg, le 19 juillet 1875.

Le mari était âgé de trente-huit ans, il avait été officier, et était solidement bâti. Dix ans auparavant, il avait appris à se servir de la morphine pour douleurs rhumatismales, et pendant les cinq dernières années, il s'était journellement injecté 1 gramme d'acétate de morphine.

Sa femme avait souffert pendant quelque temps de coliques hépatiques, contre lesquelles elle avait employé les injections de morphine. La guerre de 1870-1871 lui enseigna une autre indication de son usage. Elle s'adonna à la morphine pour faire trêve à ses chagrins, pour oublier les inquiétudes causées par les dangers auxquels étaient exposés les membres les plus proches de sa famille. Pendant les cinq dernières années, elle s'était injecté journellement 8 décigrammes de morphine.

Les malades en étaient arrivés à l'état suivant : Le mari avait perdu le

sommeil, son excitablité réflexe s'était accrue, sa sensibilité s'était exaltée et pervertie; il avait de la névralgie, des spasmes musculaires et de la sécheresse de la langue; il n'y avait pas de constipation et la pupille, au lieu d'être contractée, était dilatée; la face avait une coloration rouge remarquablement foncée, il transpirait au plus léger exercice, souvent même au repos, et à un tel degré qu'il était obligé de changer de linge plusieurs fois par jour. Le malade, quoique très intelligent et instruit sous beaucoup de rapports, n'avait goût à rien; il était hébété et épuisé, et se sentait malade.

Sa femme, âgée de trente-trois ans, avait la face d'un gris de plomb, ses pupilles étaient à peine aussi larges qu'une tête d'épingle. La menstruation avait cessé depuis quatre ans; elle avait de l'hyperesthésie et de la névralgie, ainsi que de violents frissons du type tierce. Son appétit était faible; elle avait en particulier de la répugnance pour les aliments animaux.

La mémoire et le jugement étaient bien conservés chez les deux.

Le docteur supprima tout d'un coup et entièrement la morphine chez le mari. Quant à la femme, il diminua quotidiennement la quantité, de sorte que l'emploi de la morphine fut cessé complètement dès le quatorzième jour.

Le premier jour après la suppression, le malade présenta un très haut degré d'irritabilité; il se tordait au delà de toute expression si on lui tâtait seulement le pouls; il eut des frissons et des accès douloureux de toux. Le second jour, il fut très déprimé et si faible qu'on dut le porter au bain, l'habiller et le déshabiller. Dans la nuit, il eut de la diarrhée qui dura quatorze jours. Avec la diarrhée, il y eut, pendant les premiers jours, des symptômes de congestion vers la tête et des vomissements de temps en temps. Le patient se comportait comme une personne au désespoir. Il demandait, avec instance, de la morphine, frappait à la fenêtre et aux portes, etc. Des doses de 3 grammes de chloral ne produisirent pas de sommeil pendant les trois premières nuits. Pendant les trois jours suivants, la sensibilité fut encore plus élevée et il y eut de l'hyperesthésie du cuir chevelu et des vertiges. Le dernier de ces jours cependant, le malade commença à manger et à se sentir plus à l'aise.

Quatre jours après le commencement du traitement, le patient dormit sans chloral, mais avec des interruptions; pendant les heures d'insomnie de la nuit il fut agité, et déprimé pendant le jour. Au bout de la deuxième semaine, il y eut une sensation de l'effet psychique et somatique de la suspension de la morphine, à l'exception de l'accroissement de la sensibilité.

La température ne subit pas de variations anormales pendant le traitement. Le patient gagna environ 2,500 grammes en poids pendant les quatre semaines.

Chez la femme, la réduction successive de la morphine injectée s'accom-

pagna d'une augmentation d'irritabilité réflexe, et d'un sentiment de malaise extrême et de perte de forces. Elle n'avait pas de sommeil, et lorsqu'elle était au lit, il lui semblait constamment qu'elle tombait. Il y eut des mouvements convulsifs des membres, et de la névralgie des organes génitaux et de la vessie. Elle évitait son lit, car en s'y couchant, des contractures douloureuses des bras s'emparaient d'elle. Après que la dose quotidienne de morphine eut été réduite à 5 centigrammes, il survint une diarrhée modérée qui dura huit jours; elle fut accompagnée de vertiges, anxiété, palpitations de cœur et de rougeur de la face.

La malade, femme intelligente et fort instruite, se lamentait et pleurait comme un enfant, était excitée à un très haut degré et demandait sans cesse de la morphine. Au bout de trois jours, la rougeur de la face disparut; la malade était très faible sur ses pieds et se plaignait de souffrances dans la région de l'estomac et du foie. Dix jours après la cessation complète de la morphine, les règles apparurent et suivirent un cours normal. Après être restée en traitement pendant quatre semaines, la malade quitta l'établissement, heureuse et gaie, ayant gagné 2,000 grammes en poids.

Le cas suivant a été également publié par le Dr Levinstein. Il s'agit d'un homme de trente-deux ans, vigoureusement bâti, la peau pâle, jaunâtre, les yeux caves. Les pupilles étaient dilatées; pas de constipation; puissance virile perdue depuis six mois. Depuis trois mois, il s'injectait plus de 1 gramme de morphine par jour. Le 9 octobre, il entra à la maison de santé pour se faire soigner de son habitude d'employer la morphine, car il avait perdu le sommeil et l'appétit, et il était troublé par des vomissements abondants tous les matins.

L'usage de la morphine fut suspendu tout d'un coup; douze jours après, il y avait dépression, mélancolie et convulsions cloniques. Le lendemain, il y eut de la diarrhée qui dura neuf jours et des vomissements violents qui continuèrent pendant huit jours. Pendant les cinq premiers jours, il fut entièrement privé de sommeil, et il eut des illusions et des hallucinations de la vue. Le quatrième jour, il eut des tremblements des muscles de la face, de la langue et des membres; la parole était difficile et il eut des spasmes convulsifs des membres.

Le cinquième jour, la parole devint plus difficile encore, le malaise et les hallucinations de la vue augmentèrent pendant la nuit et affaiblirent le malade. Sa voix était rauque, discordante et hésitante; son aspect était celui de l'affaissement.

Pendant la cinquième nuit, le malade, en s'asseyant dans son lit, tomba brusquement en arrière sur son oreiller, la respiration s'arrêta et devint

ensuite difficile et haletante. Il avait le facies hippocratique. Au bout d'une demi-heure, le pouls et la respiration se relevèrent ; mais il resta un degré élevé de collapsus. Le sixième jour, il dormit une demi-heure et le septième, après un bain avec affusion, une heure et demie. Jusqu'au huitième jour il vomit toute sa nourriture; l'appétit revint alors et les vomissements cessèrent. Le neuvième jour, le patient se sentit plus à son aise ; il dit qu'il n'avait plus envie de morphine et qu'il était seulement incommodé par l'insomnie. Il y eut une élévation de température à 38°.5 la quatrième nuit.

Un examen presque journalier de l'urine, dans les deux premiers cas, montra, les deux premiers jours après la suppression de la morphine, une déviation du plan de polarisation à gauche ; d'autre part, le réactif de Trommer appliqué pendant les quatre semaines d'observation donna, dans les deux cas, une réduction de l'oxyde de cuivre hydraté. Dans le troisième cas, il n'y eut pas de changement dans le plan de polarisation, mais le réactif de Trommer donna le même résultat que dans les autres cas. Cette réduction ne pouvait être due au chloral, car la femme ne le prit que peu de fois et le dernier malade n'en prit pas du tout.

L'observation qui suit est intéressante par l'énormité de la dose de morphine tolérée par l'organisme, et par les conditions dans lesquelles cette morphinomanie s'est imposée. Elle est due à un praticien de New-York, le Dr Levingston S. Hinkley, qui raconte qu'il y a peu de temps une inconnue, Msrs P..., se présenta chez lui, et après quelques remarques préliminaires, lui annonça qu'elle était une adonnée à la morphine et que sa visite n'avait d'autre but que l'emprunt d'une seringue à injections, la sienne ayant été envoyée à réparer, ce qui ne lui permettait pas de prendre sa dose de morphine ordinaire. La malade ayant employé tous les moyens de persuasion imaginables, le Dr Levingston finit par céder, et il ne fut pas peu surpris quand il la vit tirer un petit paquet de 25 grains de chlorhydrate de morphine (1gr50), en le priant alors de vouloir bien le lui faire dissoudre dans aussi peu d'eau que possible. Les 25 grains de morphine furent alors dissous dans 50 grammes d'eau à chaud. Alors, séance tenante, l'inconnue procéda aux injections, qu'elle répéta sous les yeux du médecin jusqu'à ce que, vers la huitième ou dixième seringue, le teint s'animant, la parole devenant volubile, les yeux ternes reprenant leur éclat brillant et la voix sa douceur primitive, elle se prêta facilement à l'interrogatoire du docteur. Cette dame, d'une apparence très convenable, était âgée d'environ trente-six ans ; elle pesait 145 livres anglaises, était intelligente et instruite. Avant les injections de morphine, la face était pâle, d'un blanc de cire comme chez les brightiques, les yeux étaient éteints.

Elle raconta qu'elle avait commencé à se servir de la morphine, il y a environ trois ans, sur le conseil de son médecin, en vue d'éviter un avortement qui menaçait.

Du troisième au huitième mois de sa grossesse, elle prit journellement des injections hypodermiques de morphine dont de temps en temps elle augmentait la dose. Comme de juste, vers le huitième mois, elle avorta d'un enfant mort. Puis, trouvant qu'elle ne pouvait résister à la morphinomanie, son médecin, trop complaisant, lui procura une seringue à injections hypodermiques avec les instructions pour s'en servir elle-même. Elle hésita d'abord et se contenta d'acheter des pilules morphinées de 1/4 de grain dont elle prit six par jour. Mais au bout de quelque temps, sa morphinomanie n'y trouvant plus son compte, elle recourut à la seringue, achetant la solution de Magendie par once et augmentant de jour en jour la dose.

Pendant le cours de sa seconde grossesse, son médecin essaya d'enrayer la maladie et parvint à réduire graduellement la dose journalière à 15 milligrammes. Elle put vivre sur sa ration pendant les cinq mois qui suivirent l'accouchement. Alors on essaya de substituer à la morphine des doses de 20 gouttes de teinture d'avena sativa, mais au bout de huit jours, elle n'en avait retiré aucun bénéfice. Son médecin ayant cessé de la voir, elle recommença à s'administrer de la morphine et arriva à des doses extraordinaires avec une rapidité qui l'étonna elle-même. Pendant les trois premiers mois, elle se contenta de $3^{gr}90$ de sel cristallisé par semaine. Son mari étant venu à mourir sur ces entrefaites, elle chercha contre son vif chagrin un refuge dans la morphine. Elle déclara qu'elle prit alors $3^{gr}90$ chaque soir et $1^{gr}50$ tous les matins et continua ainsi pendant neuf jours de suite. Au bout de ce temps, épouvantée des ravages que faisait le poison, elle se réduisit à $1^{gr}50$ par jour pris en une seule fois. Lorsqu'elle se sentait par trop « *chose* », elle se laisait aller à une dose additionnelle de $1^{gr}50$ en plus de sa dose journalière.

Elle vit ainsi, se soutenant de jour en jour, continuant de vaquer à ses occupations de représentant d'une maison de librairie, voyageant de ville en ville, achetant de la morphine en quantité selon le besoin et sans aucune prescription médicale. Elle accuse une chute abondante de ses cheveux, une constipation extrêmement opiniâtre qui diminue beaucoup son appétit. L'excrétion des urines a augmenté, le sommeil est agité, elle éprouve pendant le jour des spasmes musculaires dans diverses parties du corps ; le système nerveux est facile à émouvoir; prompte à s'effrayer ou à s'irriter, elle ne peut plus, comme autrefois, imposer à ses émotions le contrôle de sa volonté. Elle ne souffre point du ventre, mais les règles sont suspendues depuis douze mois.

Cette malade s'est représentée trois jours de suite au cabinet du D[r] Levingston et sous ses yeux, à chaque séance, s'est administré son 1[gr]50 de morphine. L'auteur a tout lieu de croire à la véracité des renseignements fournis par la malade. La quantité de morphine ainsi absorbée est certainement l'une des plus élevées que l'organisme ait supportées et il n'y a pas encore, parmi les faits de morphinomanie publics, d'exemple d'une semblable tolérance qui a permis à la malade d'absorber jusqu'à 5[gr]10 de morphine dans les vingt-quatre heures.

Les symptômes de la morphinomanie sont si distinctement définis dans les observations ci-dessus qu'il n'est pas nécessaire de les décrire spécialement.

Il est digne de remarque que l'abus de morphine produit presque les mêmes phénomènes pathologiques que ceux contre lesquels elle est employée comme remède. Hyperesthésie, névralgies, insomnie, anxiété, dépression et irritabilité sont à la fois vaincues et produites par la morphine. De plus, lorsque la morphine est brusquement ou peu à peu suspendue, il y a pendant les premiers jours une aggravation considérable des accidents, comme nous l'avons dit, surtout du système nerveux cérébro-spinal et vaso-moteur (faiblesse de la démarche, tremblements, degrés divers de frissons, rougeur foncée de la face, sueur sur tout le corps).

Les symptômes de la morphinomanie sont à peu près les mêmes que ceux de la dipsomanie. L'analogie des deux maladies s'étend même jusqu'au délire. Dans le *delirium tremens* de l'alcool et dans le *delirium tremens* de la morphine, le tremblement et les hallucinations sont pathognomiques. Dans les deux affections, les maladies inflammatoires des poumons, de l'intestin, etc., suivent une marche également grave. Elles diffèrent essentiellement par les particularités suivantes : Dans la morphinomanie, la manie ne survient pas comme forme psychique de la maladie et, contrairement à ce qu'on observe dans la dipsomanie, les victimes se rencontrent presque exclusivement dans les classes les plus élevées et les plus cultivées de la société.

Si l'on étudie, à l'aide du sphygmographe, le tracé du pouls chez ces sujets, on obtient une courbe qui dessine très exactement les variations par lesquelles passent les fonctions circulatoires.

Le morphinomane est en état de besoin ; s'il est privé depuis un temps plus ou moins long de sa piqûre habituelle, il éprouve la défaillance qui lui fait désirer son stimulant d'habitude.

A ce moment, la courbe sphygmographique présente un plateau correspondant à la systole et qui ressemble, dans une certaine mesure, au tracé que l'on obtient dans certains cas de néphrite chronique, dans les anévrismes du tronc brachiocéphalique et dans d'autres maladies.

En ce moment, en effet, il y a rupture d'équilibre entre l'impulsion cardiaque et la résistance vasculaire. Les tissus sont en état d'anémie par défaut et les centres nerveux sont les premiers à souffrir de cet état de choses. Voilà pourquoi le morphinomane, en état d'anémie cérébrale, souffre d'une agitation qui répond à l'anémie. En même temps, il se sent défaillir, et toutes les actions vitales semblent suspendues chez lui.

A ce moment, le malade se fait une piqûre.

Quelques instants après, il entre en état de satisfaction. La résistance périphérique est vaincue, le cœur triomphe sur toute la ligne, les tissus entrent en état de turgescence vitale, les fonctions se rétablissent et tout malaise disparaît.

Le pouls se relève immédiatement, la transformation s'est opérée.

Le tracé sphygmographique indique la disparition du plateau et la courbe a presque repris l'état de la circulation normale, sauf un léger aplatissement à la fin de la systole qui indique un léger degré de tension artérielle.

Le D[r] Landowski a observé que les morphinomanes sont exposés à des extases veineuses, à des hyperémies viscérales considérables.

Les morphinomanes paraissent être sujets à des accidents inflammatoires très variés.

Les D[rs] Dujardin-Beaumetz, Trelat, Constantin Paul, Ferrand ont fait connaître la tendance qu'avaient les morphinomanes à la suppuration. A plusieurs reprises, ils ont été frappés de cette tendance à la suppuration. Tout en faisant la part de la seringue et des impuretés de la solution de morphine, on peut, dit le D[r] Dujardin-Beaumetz, remarquer que lorsque le morphinomane est saturé de morphine, toutes les injections, quelque soin qu'on mette à les pratiquer, déterminent des abcès. On a beau changer la seringue de la solution, les abcès se produisent toujours, et il suffit pour les faire disparaître de diminuer les doses et le nombre des piqûres. Le D[r] Dujardin Beaumetz a signalé plusieurs cas dont l'un s'est terminé par la mort; Constantin Paul a observé des faits analogues, quoique moins graves.

Dans une observation du D[r] Desnos « parfois sous l'influence de piqûres trop réitérées et de phénomènes de cachexie qui accompagnaient des excès inaccoutumés de morphine, d'une diète plus complète encore qu'à l'ordinaire », chaque piqûre était le point de départ d'un gros tubercule rougeâtre. Quelques-uns de ces tubercules se transformaient même en abcès.

Les mêmes phénomènes se sont manifestés chez une malade soignée par le D[r] Laborde.

Le D[r] Rigal a noté de petites inflammations sous-cutanées, circonscrites, qui succédaient à chaque piqûre et donnaient lieu à une tuméfaction de la

grosseur d'une demi-noix, persistant pendant trois à quatre jours. Chez un malade arrivé à un état de cachexie extrême, le Dr Siredey a remarqué que les injections de morphine, qui avaient été bien supportées jusqu'alors, déterminaient de nombreux abcès; il a observé en même temps qu'une brûlure légère que le même malade s'était faite au poignet gauche avec le bout de son cigare, s'était transformée en un ulcère large comme une pièce de 2 francs, profond de 3 millimètres et recouvert d'une pulpe grisâtre.

Les opérations, suivant l'opinion de certains médecins, sont généralement suivies chez les morphinomanes d'accidents graves.

L'abus de la morphine produit le diabète et l'albuminurie. Les expériences de Laborde et Calvet ne laissent aucun doute à cet égard.

Ces deux praticiens ont trouvé à l'autopsie, chez deux chiens auxquels ils avaient fait pendant un mois et demi des injections successives et journalières de chlorhydrate de morphine aux doses croissantes de 5, 7, 10, 12, 15 et 20 centigrammes, une anémie de la substance nerveuse du cerveau et de la moelle, des plaques d'apoplexie dans les poumons, de la congestion et des ulcérations de la muqueuse de l'estomac et des intestins, le foie et les reins très congestionnés.

Quant au pronostic de la morphinomanie, nous laissons la parole au Dr Levinstein, qui s'exprime comme suit : « Je dirai que, sur un grand nombre de patients, j'ai vu seulement 25 p. c. de cas de guérison. Dans un plus grand nombre de cas, il y eut rechute. Dans deux cas, j'ai vu l'abus de la morphine suivi de marasme et de mort. Deux autres malades se suicidèrent. Cinq étaient buveurs; parmi ceux-ci, la femme d'un docteur, qui avait lu dans un ouvrage de matière médicale que l'alcool était un antidote de la morphine; elle l'employa comme remède pour se guérir de l'habitude d'employer cette substance, et en périt victime. »

Des rapports entre la morphinomanie et le tempérament nerveux. — Le Dr Mann, dans une communication au *Virginia medical*, fait de la morphinomanie une manifestation du tempérament névrotique. L'auteur, médecin à l'hôpital privé de Sunnyside pour les affections nerveuses, l'alcoolisme et l'opiomanie, considère cette proposition comme absolument démontrée par ses observations personnelles : « Que le patient, volontairement ou non, laisse quelque particularité ignorée du médecin ; un interrogatoire méthodique montrera toujours qu'il n'est que l'anneau d'une chaîne formée par une ascendance et une descendance diversement tributaires des affections nerveuses. J'ai souvent trouvé chez les ascendants la folie, la goutte, l'épilepsie, les névralgies et la phthisie. Je ne prétends point qu'il y ait aucune modification matérielle et définie dans le tissu nerveux de ces sujets morphinomanes,

mais beaucoup de mes malades, avant de contracter leur morphinomanie, ont dans l'histoire de leurs antécédents les phénomènes essentiels de quantité névrose. La migraine, la sciatique, l'asthme, les névralgies ovariennes et utérines, la gastralgie, l'angine de poitrine fausse existent fréquemment dans leurs antécédents avant l'époque où ils se sont mis à prendre de l'opium, et souvent sans que ces accidents aient été la cause directe pour laquelle leur médecin leur a administré la morphine pour la première fois. »

En jugeant par les faits qu'il a observés, l'auteur avance que si, pour une cause plus ou moins légère, on vient à pratiquer quelques injections de morphine qui soulagent de ses douleurs un sujet présentant, dans ses antécédents, les traits psychiques essentiels d'une constitution névrotique, on peut être alors à peu près sûr de voir la morphinomanie apparaître et l'habitude de l'opium se développer assez pour que le sujet soit désormais incapable de remplir ses fonctions ou ses occupations sans le secours de l'excitation artificielle et temporaire produite par l'opium.

Cette habitude résulterait d'une condition morbide de tout le système nerveux central, ayant pour origine une nutrition défectueuse de ce système, et, par suite, un état d'asthénie mentale et physique. Cette origine, en quelque sorte congénitale, de la morphinomanie chez les classes élevées et moyennes de la société particulièrement, serait donc d'un ordre pathologique élevé.

Les chocs émotionnels, les fatigues excessives, les ennuis sérieux sont des causes déterminantes, la prédisposition héréditaire étant la cause première. Le médecin devra donc, chez ceux qui présentent les traits saillants de cette constitution névrosthénique, y regarder à deux fois avant d'user de l'injection hypodermique de morphine. Les sujets qui présentent les signes essentiels de cette névrosthénie fonctionnelle générale ressentent un certain malaise vague, leurs fonctions de nutrition et d'assimilation sont languissantes et compromises, la tonicité musculaire est diminuée, ils souffrent de névralgies diverses, d'une dépression mentale dont ils se rendent compte, et enfin d'insomnie. Les transpirations profuses, la perte de l'élasticité normale de la peau, des périodes d'inactivité mentale avec des périodes d'hyperexcitabilité, la prostration générale et intellectuelle, peuvent encore être observées, ainsi que tous les phénomènes nerveux de la névrosthénie en général.

Le traitement de cet état à l'hôpital de Sunnyside consiste, dans le premier stade, à soustraire le patient à la morphine et à le soumettre à l'électricité statique négative.

L'électrisation, sur une plate-forme isolée, produit un effet de sédation combiné à une tonification permanente d'une grande valeur dans toutes les

formes d'affections nerveuses. On commence, dans les premières séances, à tirer du dos du malade des étincelles à travers ses vêtements, ce qui, d'après l'auteur, exciterait l'activité nerveuse et donnerait des effets thérapeutiques que l'on n'a jamais obtenus par la galvanisation et la faradisation. L'auteur attire l'attention de ceux qui se sont plus particulièrement occupés des effets thérapeutiques de l'électricité statique, tels que : Morton, de New-York; Schwanda, de Vienne; G. Bird et Wilks, de Londres; Vigouroux et Charcot, de Paris, sur la valeur de cette forme de l'électricité pour combattre l'asthénie, la nutrition imparfaite du système nerveux dans l'alcoolisme constitutionnel et la morphinomanie, et pour restaurer la vitalité dans un système nerveux épuisé.

Traitement de la morphinomanie. — Depuis que l'attention est portée sur la morphinomanie, plusieurs traitements ont été préconisés pour combattre cette affection. Pour le D[r] Levinstein, il consiste principalement dans la cessation de la morphine, et la suspension brusque, dit-il, est préférable à la suspension progressive. « L'organisme, continue-t-il, supporte mieux une intervention brutale et énergique que celle qui agit lentement. Le traitement des malades exige une attention personnelle du médecin, et c'est une tâche difficile et ingrate. » Sevrer les morphinophiles invétérés est impossible, à moins qu'on ne les traite comme des prisonniers. Pendant qu'on suspend la morphine, il faut les isoler et les faire surveiller constamment par des personnes instruites inaccessibles à toutes les tentatives de corruption. Il est difficile de trouver de ces personnes, car quelques-unes apportent en secret de la morphine aux malades par l'attrait de la récompense, et d'autres ne peuvent résister aux supplications pathétiques et aux souffrances cruelles des malades. Les portes et fenêtres doivent être fermées contre toute communication avec le monde extérieur. Les habits des malades, les sofas, les armoires de leur chambre doivent être examinés de temps en temps, car il est caractéristique pour tout morphinophile qui vient volontairement ou involontairement dans un établissement pour y être traité de morphinomanie qu'il apporte avec lui une forte dose de morphine et une ou plusieurs seringues à injections. Les médecins ne doivent se fier ni aux promesses, ni aux assurances les plus solennelles, ni à la parole d'honneur que les patients donnent volontiers; la morphinomanie comme toute passion prend place à côté du caractère de l'individu ; les mieux élevés, les plus judicieux et intelligents n'évitent aucun moyen, aucune ruse pour tromper le médecin et pour conserver la morphine qu'ils ont apportée avec eux ou pour s'en procurer d'autre. Si le médecin est énergique, s'il a de l'influence sur les surveillants et si ceux-ci sont honnêtes, la partie la plus difficile du traitement est accomplie en huit jours.

Au bout de douze heures de cessation de la morphine, survient habituellement du collapsus; il faut par conséquent garder le patient au lit et pendant les huit premiers jours ne pas le priver de l'usage de vins stimulants. Il est même nécessaire pour les femmes de prendre de fortes doses de liqueurs alcooliques.

Le collapsus peut devenir assez grave pour mettre la vie en danger. On combat le danger par l'injection sous-cutanée de liqueur ammoniacale anisée suivie aussitôt d'une injection de 15 milligrammes de morphine. Si pendant les premières quarante-huit heures après la suspension de la morphine, le malade ne gémit et ne se lamente pas, s'il est capable de manger pendant les premiers jours, et si sa contenance est animée, c'est qu'il a, malgré ses dénégations, de la morphine. L'étroitesse des pupilles et l'absence de diarrhée confirmeront bientôt cette idée.

La détresse, l'insomnie, le désespoir qui affectent les malades pendant les trois premiers jours sont si graves, qu'il faut que le médecin soit profondément pénétré de la tâche qu'il s'est imposée pour regarder avec calme ces souffrances et n'avoir ni oreilles ni cœur pour le désespoir, les lamentations, les larmes.

Les tentatives de suicide de la part des malades que leur malheureuse disposition mentale peut les pousser à accomplir doivent être surveillées et empêchées.

On donnera des bains prolongés à la fois comme remède contre la névralgie qui apparaît pendant la période d'abstinence et pour provoquer le sommeil pendant la nuit, et si le collapsus n'est pas trop grand, il faut les combiner avec les affusions froides. La diarrhée qui survient presque toujours immédiatement après la suppression de la morphine n'est un obstacle au traitement que lorsqu'elle devient fatigante.

L'injection dans le rectum deux ou trois fois par jour de 1 à 3 litres d'eau à la température du sang aide à calmer bientôt ce symptôme.

Le vomissement qui apparaît dans certain cas pendant les premiers jours d'abstinence et qui ne cède à aucun remède, car en général il faut exclure les narcotiques du traitement, exige qu'on prenne soin de nourrir le malade par le rectum.

Comme la morphinomanie a des affinités avec la dipsomanie, l'usage de vins et de liqueurs alcooliques ne doit pas être défendu entièrement, mais il doit être permis seulement à partir du moment où les malades commencent à prendre une nourriture régulière. Le traitement consécutif doit être réglé sur l'état général du malade. L'air frais, une bonne alimentation nutritive et les préparations de fer relèveront bientôt les forces abattues.

Par-dessus tout cependant il est nécessaire, même avant la fin de la troisième semaine de traitement, de pourvoir à une occupation corporelle et surtout mentale pour les malades.

Tel est le traitement que préconisent Levinstein, Obersteiner et autres praticiens allemands. Ils veulent que l'on cesse d'emblée, sans temporisation et sans égard pour les suites graves que peut entraîner cette suppression brusque d'un poison devenu pour l'économie une nécessité vitale.

Mais cette méthode de suppression radicale est généralement abandonnée en raison de l'effroyable réaction que cette suppression détermine dans l'économie entière.

La plupart des auteurs qui s'occupent de la question, parmi lesquels nous citerons au premier rang Notta, Mattison, Lett, Gans, etc., insistent sur la nécessité d'une réduction graduelle de la dose, sur la désaccoutumance physiologique et protestent avec énergie contre la méthode de suppression brusque, comme étant non seulement cruelle, mais encore très dangereuse.

Notta conseille la réduction graduelle et la substitution de l'opium à la morphine à l'intérieur. Pour remplacer le stimulant cérébral qu'on supprime ainsi par degrés, on donne des toniques : du thé, du café et de l'alcool. Contre l'insomnie, le chloral, le bromure de potassium et le chloroforme. L'hydrothérapie, l'exercice musculaire systématique et la variété dans les occupations sont des moyens également recommandables. Des injections d'éther pourraient être employées en cas de prostration, mais il faut se méfier de la possibilité de faire des abcès chez les morphinomanes.

Stephen Lett préconise, avec la réduction graduelle, l'administration de larges doses de quinine ou de *Cannabis indica* et, pendant la crise qui suit la suppression de la dernière dose, presque infinitésimale, à laquelle on a dû arriver à réduire la ration journalière, 10 gouttes d'une solution d'acide phosphorique répétées toutes les demi-heures pendant environ trois heures. L'effet, d'après l'auteur, en serait merveilleux.

La méthode de traitement adoptée par Mattison consiste à produire un certain degré de sédation nerveuse et à apaiser l'irritation réflexe par l'usage des bromures. En même temps qu'on supprime graduellement l'opium, on donne des doses de bromure de sodium d'autant plus fortes, que la réduction de l'opiacé est elle-même plus avancée. Vers le huitième ou le dixième jour, on peut arriver ainsi à supprimer complètement l'opium.

Dans le cas où des affections concomitantes du cœur ou du poumon s'opposeraient à l'institution de ce traitement bromuré, il faudrait au préalable relever la force par un traitement tonique, sinon abandonner le bromure. Lorsque l'agitation est calmée au cinquième ou sixième jour du traitement,

le Dr Mattison rompt avec les traditions en donnant alors une forte dose d'opium pour assurer au malade une nuit de repos complète, puis il commence l'administration du bromure avec réduction graduelle de l'opium comme au début du traitement.

La coca, le *Cannabis indica* à hautes doses, les bains très chauds sont employés pour combattre l'agitation et l'insomnie, symptômes qui avec l'éternuement sont les suites invariables de la suppression de l'opium.

Pour l'insomnie, il n'y a rien d'égal à la coca, selon Mattison, seule ou associée au capsicum commun. Du reste, la faradisation, le galvanisme seuls ou alternants, les bains et douches froids, le fer et autres toniques pourraient être utilisés selon les malades et selon les symptômes douloureux ou anémiques qu'ils accuseront. La dyspnée, les douleurs fulgurantes des genoux, des mollets, les sensations de brûlure dans la plante des pieds solliciteront parfois un traitement sur lequel il n'y a pas lieu d'insister.

L'importance de l'hygiène et des conditions dans lesquelles le morphinomane doit être placé est des plus grandes. Le morphinomane ne doit pas être mis, comme le pratiquait Levinstein, au secret et sous clef; tout au contraire.

D'après des essais récents qui ont été tentés avec la cocaïne, la morphinomanie serait heureusement influencée par cette substance.

Une nouvelle et sévère expérimentation peut seule fixer sur la valeur de cet agent thérapeutique dans ce cas.

Outre les médicaments ci-dessus, on a encore préconisé dans le traitement de la morphinomanie : le café, la paraldéhyde, l'apomorphine, la vanilline, la pilocarpine, etc.

Mais la plupart de ces médicaments se trouvent être non seulement insuffisants, mais encore nuisibles. Ils produisent des troubles qui leur sont particuliers et qui viennent souvent se surajouter aux inconvénients de la morphine, sans les atténuer en aucune mesure.

Il serait préférable, dit le Dr Haltemps, d'avoir recours aux toniques du cœur et de relever l'action de cet organe au moment où il commence à défaillir. Dans ce but, nous nous sommes adressé au sulfate de spartéine, qui remplit la plupart des conditions voulues et qui peut très facilement s'administrer par voie d'injections hypodermiques. Nous guettons le moment de la défaillance indiquée à la fois par le plateau du tracé sphygmographique et par les sensations intimes du malade. A ce moment, nous administrons une piqûre de 2 à 4 centigrammes, pouvant être répétée au besoin, et nous voyons, au bout de quelques minutes, le pouls se relever et le malaise disparaître. Suivant l'expression des malades, ce médicament leur donne du cœur. Ils expriment ainsi, dans un langage familier, une vérité physiolo-

gique, dont le sphygmographe vient confirmer par son témoignage l'exactitude absolue.

Le traitement de la morphinomanie consisterait à notre avis :

1° A placer le malade dans une maison de santé où la surveillance indispensable du médecin peut s'exercer à chaque instant ;

2° A supprimer plus ou moins complètement l'usage de la morphine ;

3° A relever l'action du cœur au moment opportun par une injection de spartéine à laquelle on joindrait, en cas de besoin, une injection de morphine, si les accidents devenaient par trop menaçants. Il ne faut pas oublier, en effet, que le collapsus peut se terminer par la mort, et que l'emploi de la morphine le fait immédiatement disparaître.

Un autre médicament déjà connu dans le traitement de l'angine de poitrine et les affections cardiaques peut apporter au malade un soulagement momentané.

Nous voulons parler de la nitro-glycérine administrée sous forme de quelques gouttes déposées sur la langue. Ses effets, très analogues à ceux de la spartéine au point de vue qui nous occupe, sont en même temps beaucoup plus rapides et beaucoup plus éphémères. Les effets de la nitro-glycérine se font sentir au bout de quelques secondes, ils ont disparu au bout d'un quart d'heure environ, laissant derrière eux une céphalalgie assez persistante. On pourrait donc utiliser ce médicament dans les cas légers, où un soulagement rapide, mais peu durable, est suffisant pour parer aux besoins de la cause.

Ce traitement, dont nous avons souvent expérimenté les bons effets, est applicable surtout à la période où le morphinomane, privé de son poison d'habitude, traverse une période d'angoisse qui fait souvent reculer les courages les plus déterminés.

Au bout de quelques semaines, l'épreuve est terminée, le morphinomane ne souffre plus des privations qui lui sont imposées et s'il n'est pas encore guéri, il est du moins sorti de la captivité où le retenait un impérieux besoin.

Dès lors, la tâche du médecin est relativement facile et l'emploi des toniques du cœur devient une question accessoire. Il s'agit maintenant de fortifier la constitution dans son ensemble et de garantir le malade contre ses propres égarements par une surveillance rigoureuse et prolongée.

Si, entre les mains des médecins, la méthode des injections sous-cutanées est un bienfait pour le genre humain, entre les mains des profanes, elle est une calamité que la sensualité et l'imitation contribuent à répandre dans toutes les classes de la société ; elle est un mal social qui n'a aucune excuse pour les morphinomanes par habitude. Il est urgent de le combattre et d'enrayer ses progrès. On arrivera à ce résultat désiré : 1° Lorsqu'il ne sera

plus permis aux pharmaciens de délivrer des médicaments sur la simple présentation d'une ordonnance faite il y a dix ans, et lorsqu'il sera enjoint à tout pharmacien de ne délivrer de la morphine que sur une ordonnance nouvelle; 2° lorsque les médecins s'opposeront de toutes leurs forces à ce que les injections soient pratiquées par les malades eux-mêmes; et ils le peuvent, non pas comme on le fait quand cette habitude est prise depuis longtemps, mais avant qu'elle soit prise.

Nous pourrions ajouter une troisième précaution indiquée par M. Fonssagrives, et qui consisterait à interdire aux fabricants d'instruments de chirurgie de vendre des seringues à injections à toute personne étrangère à la médecine, si elle ne présente pas une ordonnance d'un médecin...

Quelques cas de morphinomanie chez les animaux. — La morphinomanie n'est pas limitée à la race humaine. Dans les pays où l'opium est en usage, il n'est pas rare de voir chez les fumeurs des animaux devenus morphinomanes par suite de leur séjour habituel dans les vapeurs de l'opium.

Tantôt c'est un chat qui a l'habitude de venir se placer sur le lit de camp pendant que son maître fume l'opium, tantôt c'est un singe ou un chien, sur lesquels, souvent, on a voulu tenter une expérience.

Ces animaux sont ordinairement tristes et portés à la mélancolie; leur physionomie dénote quelque chose d'anormal comme chez le sujet morphinomane et ils dorment beaucoup plus que les autres animaux de leur espèce. Ils paraissent éprouver les mêmes effets que l'homme, et c'est surtout chez le singe que ces effets sont faciles à constater, peut-être à cause de sa conformation.

J'ai été, dit Ludovic James, témoin en Cochinchine et au Cambodge, de plusieurs faits de ce genre, et dans ces temps de morphinomanie, il m'a paru intéressant d'en donner connaissance.

1° M. Legrand, propriétaire à Dattlo (près de Saïgon), depuis longtemps déjà adonné à l'opium, possède un gros chat qui a pour habitude de venir se placer sur le lit de camp, à côté de la fumerie de son maître. Il vient tous les soirs respirer la fumée de la pipe et se met bientôt à ronronner de bonheur. Dès qu'il a respiré la vapeur de 8 à 10 pipes, il entre dans un état de torpeur voisin du sommeil, semblable à cet état de somnolence qui s'empare du fumeur d'opium dès qu'il a consommé sa dose habituelle. Le chat se réveille environ quinze à vingt minutes après et donne des signes visibles d'une excitation particulière.

Il caresse son maître et les personnes qu'il voit autour de lui; il joue avec les appareils de la fumerie et gambade sur le lit de camp comme rajeuni et rempli d'une joie indicible.

2° Les deux singes de M.., employé des contributions indirectes au Cambodge, sont bien plus remarquables encore. Tous les soirs, lorsque M... s'installe sur son lit de camp, on a l'habitude de lui amener ses deux singes pour le distraire et jouer avec lui, car ils sont très bien apprivoisés et d'une douceur extrême. Dès le début, le fumeur leur soufflait la fumée de la pipe au visage et cela ne paraissait pas le moins du monde les incommoder.

L'un des singes s'habitue bientôt à manger le résidu d'opium renfermé dans une boîte spéciale qu'il cherchait parmi les appareils de la fumerie.

L'autre singe ne mange pas de résidu d'opium, mais il se plaît délicieusement dans la fumée de l'opium dans laquelle le plonge son maître, et une particularité qui m'a bien étonné, c'est que dès que M... dépose sa pipe, le macaque se baisse et applique ses narines sur le bouquin en os d'où sort encore un peu de fumée. Ces deux animaux sont devenus tellement morphinomanes que lorsqu'on oublie de les amener sur le lit de camp, le soir à l'heure de la pipe, ils jettent des cris assourdissants et cherchent à rompre leurs chaînes.

M... m'a affirmé que lorsqu'il est obligé de partir en voyage, ce qui lui arrive assez souvent, si le voyage a duré quelques jours, il retrouve l'un de ses singes exténué, triste et refusant toute nourriture; il ne reprend sa vivacité habituelle que lorsqu'il a respiré la fumée de quelques pipes d'opium.

3° Un riche négociant chinois m'a raconté qu'il possédait autrefois, en Chine, un gros singe qu'il avait rapporté de Java et qui était devenu morphinomane de la même manière et dans les mêmes conditions citées plus haut. Dès qu'on l'empêchait de venir près de son maître à l'heure de la pipe, il jetait des cris perçants et cherchait à rompre sa chaîne.

4° Un autre négociant chinois avait à Canton un petit chien à longs poils, de race européenne, qu'il prenait habituellement près de lui dans sa fumerie d'opium. Ce chien s'habitua peu à peu à la fumée que son maître se plaisait à lui lancer au museau. Bientôt, il vint seul tous les soirs retrouver son maître, sautait sur le lit de camp et respirait béatement la vapeur aromatique.

Les indigènes prétendent que l'opium produit des effets merveilleux, même sur les animaux les plus rebelles à la domesticité. J'ai entendu parler d'une panthère toute jeune qu'un mandarin cambodgien aurait apprivoisée et rendue d'une douceur extrême par le moyen de l'opium.

Doses. — Les sels de morphine, l'acétate, le bromhydrate, le chlorhydrate, le cyanhydrate, le lactate, le méconate, le sulfate, etc., sont plus fréquemment employés que l'alcaloïde lui-même, à cause de leur plus grande solubilité qui permet tous les modes possibles d'administration, tandis que la

morphine étant insoluble, ne peut être prescrite qu'en pilules ou en poudre, associée à une substance appropriée.

La dose de la morphine ou de ses sels ne doit être au début que de 1 à 2 centigrammes, que l'on peut répéter une ou plusieurs fois dans les vingt-quatre heures, mais qu'il ne faut augmenter qu'à quelques jours d'intervalle, l'habitude n'en émoussant que peu l'action. En général, on ne dépasse pas 5 ou 10 centigrammes par jour.

Lorsqu'un sel de morphine cesse de produire l'effet ordinaire, il vaut mieux avoir recours à une autre espèce de sel de la même base qui agit alors sans qu'il soit nécessaire d'élever la dose, que d'augmenter beaucoup la quantité de celui qu'on a primitivement employé.

Les sels de morphine sont administrés : à l'*intérieur*, sous formes de pilules, potions, poudres, sirops, etc. ; à l'*extérieur*, en liniments, glycérolés, pommades. Ils sont employés par la méthode endermique : on saupoudre un vésicatoire avec 1, 2, 3, 4 et même 5 centigrammes de chlorhydrate, de méconate ou de sulfate de morphine. Lafargue a préconisé l'emploi par inoculation à la dose de 1/2 à 1 centigramme de morphine au début.

L'usage le plus fréquent et le plus répandu des sels de morphine se fait par les injections hypodermiques. Comme l'absorption cutanée est plus sûre et plus rapide, il y a une plus grande quantité de substance active réellement introduite dans l'économie, réellement agissante, et par conséquent il faut une moindre dose que si l'on donnait le médicament en potions ou en pilules, car dans ce cas une partie échappe à l'absorption et est rendue par les excrétions.

Certains auteurs recommandent un tiers de la dose prise à l'intérieur ; d'autres, la moitié. Erlenmeyer préconise la solution de 5 centigrammes de sel de morphine dans 4 grammes d'eau distillée, afin de pouvoir élever à volonté la proportion suivant la susceptibilité des malades. Il commence par 5 gouttes de cette solution et augmente peu à peu. Piédevache recommande la solution au vingtième. Bricheteau a adopté une solution très concentrée afin d'injecter le moins de liquide possible.

Formules. — Il existe un nombre considérable de formules pour l'administration de la morphine et de ses sels employés seuls ou associés à d'autres substances ; nous donnons les plus généralement employées :

Bougies. (Jobert de Lamballe.)

Chlorhydrate de morphine . . .	5 centigrammes.
Alun en poudre	1 gramme.
Bougies pleines à sonder	n° 5.

On mêle les deux substances ; on les réduit en poudre impalpable dans

lesquelles on roule l'extrémité des bougies préalablement trempées dans une solution de gomme. Deux par jour dans les uréthrites chroniques et les rétrécissements.

Collodion. (Caminiti.)

Collodion élastique	30 grammes.
Chlorhydrate de morphine	1 gramme.

Faire dissoudre le sel dans le collodion (névralgies), badigeonner la partie malade.

Collyre. (Guepin.)

Sulfate de morphine	1 décigramme.
Sulfate de cuivre	5 décigrammes.
Alun.	1 gramme.
Eau distillée.	100 grammes.

Contre les taies de la cornée. Dix à vingt lotions par jour avec 3 gouttes de ce liquide dans une cuillerée d'eau.

Emplâtre.

Emplâtre de poix de Bourgogne .	2 grammes.
Chlorhydrate de morphine . . .	2 centigrammes.

Incorporer et étendre sur une toile et appliquer sur les tempes, les reins, les mollets.

Glycérolé. (Muller.)

Sulfate de morphine	25 centigrammes.
Glycérolé d'amidon	15 grammes.

Légères applications soir et matin contre maladies douloureuses de la peau.

Gouttes blanches. (Gallard.)

Chlorhydrate de morphine. . .	10 centigrammes.
Eau distillée de laurier-cerise . .	5 grammes.

Une ou deux gouttes sur un morceau de sucre avant chaque repas contre les névralgies.

Granules.

Chlorhydrate de morphine cristallisée. .	1 gramme.
Sucre de lait	Q. s.

Mêler pour 1,000 granules de 1 milligramme, de 5 à 30 et plus selon les effets obtenus.

Injection.

Chlorhydrate de morphine. . . .	2 centigrammes.
Décocte de graines de lin . . .	10 grammes.

Une à trois selon les effets.

Julep antigastralgique. (Gallois.)

Sirop de chlorhydrate de morphine . .	a.a. p. s.
Sirop d'éther	
Sirop d'écorces d'oranges amères . . .	

Une cuillerée à café toutes les demi-heures jusqu'à ce que la douleur soit calmée.

Julep morphiné.

Sirop de sulfate de morphine . . .	40 grammes.
Infusion d'espèces béchiques . . .	150 —

Lavement. (Bailly.)

Acétate de morphine	2 centigrammes.
Amidon.	10 grammes.
Délayer dans eau	500 —

Conseillé dans les diarrhées.

Liniment sédatif. (Trousseau.)

Chlorhydrate de morphine. . . .	30 centigrammes.
Jaune d'œuf	n° 1.
Extrait de stramonium. . . .	2 grammes.

Battre ces substances ensemble, imbiber des bourdonnets de charpie et appliquer sur les fissures à l'anus et les hémorroïdes ulcérées.

Liqueur. (Jung.)

Acétate de morphine	25 centigrammes.
Eau distillée de laurier-cerise. .	5 grammes.

Contre la migraine, 5 à 10 gouttes de ce mélange et une égale quantité d'eau sont aspirées par la narine correspondante au côté affecté en ayant soin de boucher l'autre narine.

Pastilles.

Chlorhydrate de morphine. . . .	60 centigrammes.
Sucre	500 grammes.
Mucilage.	Q. s.

Faire des pastilles de 1 gramme. — 4 par jour dans la bronchite aiguë.

Pilules anticatarrhales. (Williams.)

Chlorhydrate de morphine. . .	10 centigrammes.
Gomme ammoniaque	1 gramme.
Carbonate d'ammoniaque . . .	1 —
Ipéca en poudre.	25 centigrammes.
Mucilage de gomme	Q. s.

Faire 10 pilules. — 1 matin et soir dans la bronchite chronique.

Pilules antinévralgiques. (Sandras.)

Chlorhydrate de morphine. . .	5 centigrammes.
Extrait de belladone	15 —
Mucilage.	Q. s.
Poudre inerte	Q. s.

Pour 10 pilules, à prendre de demi-heure en demi-heure, contre la névralgie des conduits biliaires.

Pilules de chlorhydrate de morphine.

Chlorhydrate de morphine. . .	1 décigramme.
Sucre de lait.	4 décigrammes.
Miel blanc	Q. s.

Faire 10 pilules. — 1 chaque soir.

Pilules contre la bronchite chronique. (Van den Corput.)

Chlorhydrate de morphine. . .	10 centigrammes.
Gomme ammoniaque	2 grammes.
Extrait de scille.	1 —

Faire 20 pilules. — 2 à 4 par jour.

Pilules contre le diabète. (Berndt.)

Acétate de morphine	15 centigrammes.
Sulfate de cuivre ammoniacal. .	30 —
Extrait de fiel de bœuf. . . .	4 grammes.
— de quassia	4 —

Faire des pilules de 1 décigramme. — 5, matin et soir.

Pilules contre l'insomnie. (Green.)

Assa fœtida	4 grammes.
Sulfate de morphine	20 centigrammes.

Faire 30 pilules. — 1 à 4 par jour.

Pommade antiherpétique. (Gibert.)

Chlorhydrate de morphine. . .	25 centigrammes.
Précipité blanc	2 grammes.
Cinabre	1 —
Cold cream légèrement alcalin .	30 —

Dans les ophtalmies dartreuses.

Pommade antinévralgique. (Bourdon.)

Acétate de morphine	10 centigrammes.
Chloroforme.	1 gramme.
Cire végétale	15 —
Huile d'amandes douces . . .	5 —
Axonge	20 —

Fondre la cire et l'axonge, ajouter l'huile, verser le tout dans un flacon contenant le mélange de morphine et de chloroforme, agiter jusqu'à complet refroidissement.

Pommade morphinée. (Sandras.)

Chlorhydrate de morphine. . .	1 décigramme.
Axonge balsamique.	6 grammes.

Mêler. — Appliquer en onctions sur la partie douloureuse. — Utile dans presque toutes les névralgies.

Potion anodine. (Rabuteau.)

Chlorhydrate de morphine. . .	1 à 2 centigrammes.
Chloral	5 grammes.
Julep gommeux.	200 —

Mêler. — Puissant hypnotique, anesthésique. — Par cuillerées à bouche plus ou moins rapprochées selon les effets obtenus.

Potion calmante. (Dieulafoy.)

Sirop de morphine	a. a. 30 grammes.
Sirop de chloral	
Eau distillée de tilleul	
— de fleurs d'oranger .	10 —

Mêler. — Bronchite capillaire. — Une cuillerée à bouche toutes les trois heures.

Potion calmante.

Sulfate de morphine	25 milligrammes.
Eau de fleurs d'oranger	50 grammes.
Eau de laitue	100 —
Sirop de sucre	40 —

Une cuillerée toutes les heures.

Potion contre la céphalalgie. (Boileau.)

Chlorhydrate de morphine. . .	1 centigramme.
Infusion de café.	100 grammes.

A prendre en une fois. — Détermine de la gaieté et même un peu d'ébriété, mais sans lourdeur de tête.

Potion contre la gastralgie. (Sandras.)

Chlorhydrate de morphine. . .	10 centigrammes.
Sucre	5 grammes.
Eau	40 —

Une cuillerée à café; on renouvelle l'administration de cette cuillerée plus ou moins fréquemment selon l'intensité et la ténacité de la douleur (surveiller les effets).

Potion de Thompson.

Chlorhydrate de morphine. . .	10 centigrammes.
Bicarbonate de soude	1 gramme.
Sirop simple.	30 —
Eau	90 —

Une cuillerée à café toutes les deux heures dans les rétentions d'urine.

Poudre antidyspeptique. (Bonnet.)

Chlorhydrate de morphine. . .	40 milligrammes.
Sous-azotate de bismuth . . .	10 grammes.

Faire 10 paquets. Prendre avant chaque repas 1 paquet délayé dans un peu d'eau sucrée.

Très efficace dans les gastralgies et certaines dyspepsies nerveuses.

Poudre narcotique à priser. (Raimbert.)

Chlorhydrate de morphine .	5 à 10 centigrammes.
Sucre porphyrisé	2 grammes.

Priser une pincée toutes les deux ou trois heures. Névralgies faciales, sus-orbitaires, céphalalgies nerveuses (surveiller les effets).

Sirop d'acétate de morphine.

Acétate de morphine	5 centigrammes.
Sirop simple blanc	98 grammes.

Faire dissoudre l'acétate de morphine dans 2 grammes d'eau à laquelle on ajoute un peu d'acide acétique, mélanger. Dose de 20 à 50 grammes dans les potions.

Sirop de chlorhydrate de morphine.

Chlorhydrate de morphine . . .	1	gramme.
Eau distillée	20	—
Sirop simple	1890	—

Faire dissoudre le sel dans l'eau et mêler. Chaque dose de 20 grammes représente 1 centigramme de chlorhydrate de morphine. Une cuillerée à café toutes les heures.

Sirop lénitif.

Sirop de sulfate de morphine . . .	25	grammes.
Sirop de Tolu	25	—
Eau de laurier-cerise	5	—

Solution. (Bricheteau.)

Chlorhydrate de morphine. . .	20 centigrammes.
Eau	4 grammes.

1 goutte contient 1/4 de centigramme de la substance active.

Solution. (Codex.)

Chlorhydrate de morphine	1	gramme.
Eau distillée	24	—

Faire dissoudre et filtrer. 5 gouttes contiennent 1 centigramme de chlorhydrate de morphine.

Solution. (Dr Delioux de Savignac.)

Chlorhydrate de morphine	1	gramme.
Eau de laurier-cerise . . . , . .	50	--

Soit 2 centigrammes par gramme ou 20 gouttes de la solution.

Solution. (Dr Delioux de Savignac.)

Chlorhydrate de morphine. . .	10	centigrammes.
Sulfate neutre d'atropine . . .	1	—
Eau de laurier-cerise	20	grammes.

Un gramme (soit 20 gouttes) de cette solution contient 5 milligrammes de morphine et 1/2 milligramme d'atropine.

Solution. (Dumas.)

Chlorhydrate de morphine . .	20	centigrammes.
Sulfate d'atropine	3	milligrammes.
Eau distillée de laurier-cerise .	20	grammes.

Solution (pharmacie anglaise).

Chlorhydrate de morphine	2	grammes.
Eau distillée	10	—
Alcool à 83° c.	5	—

Faire dissoudre, filtrer. — Cette solution représente environ 1/8 de son poids de chlorhydrate de morphine; elle est inaltérable. — Dose de 2 à 6 gouttes en potion, en injections hypodermiques.

Solution de chlorhydrate de morphine et de chloral (Vidal).

Eau distillée	1	gramme.
Chlorhydrate de morphine . . .	1	centigramme.
Chloral hydraté	2	—

Faire dissoudre — Cette solution offre l'avantage de se conserver sans altération pendant plusieurs mois et de renfermer deux médicaments synergiques.

Suppositoires morphinés.

Beurre de cacao	5	grammes.
Chlorhydrate de morphine pulvér.	2	centigrammes.

Fondre le beurre de cacao, ajouter le sel de morphine, laisser refroidir à demi en remuant, couler en 1 suppositoire. — Hypnotique efficace contre les affections douloureuses de l'utérus, de la vessie, du rectum.

Effets toxiques. — L'intoxication par la morphine revêt trois formes :

L'intoxication suraiguë ou foudroyante; l'intoxication aiguë; et enfin, l'intoxication lente ou chronique.

Intoxication suraiguë. — Dans cette forme, l'ingestion du poison est presque immédiatement suivie d'un sommeil comateux que rien ne peut

vaincre; la respiration est stertoreuse, et de cet état de narcotisme profond les individus empoisonnés passent sans transition à la mort dans l'espace de trois quarts d'heure à une ou deux heures. Rarement celle-ci est précédée de quelques mouvements convulsifs.

Intoxication aiguë. — Cette forme est la plus commune. Les symptômes, dit Rabuteau, débutent parfois rapidement comme dans la forme précédente. Ils peuvent apparaître au bout d'une demi-heure, d'un quart d'heure et même moins, surtout chez les enfants; mais ces mêmes symptômes persistent plus longtemps, de sorte que la mort n'arrive en général qu'au bout de six à huit heures, parfois au bout de quatre ou cinq jours. Ils sont par cela même plus faciles à analyser.

On observe d'abord des nausées et des vomissements, mais ces accidents salutaires manquent souvent. Puis surviennent des symptômes d'excitation cérébrale, surtout si la dose ingérée n'est pas très forte; le plus souvent, on observe des étourdissements, des vertiges auxquels succèdent l'assoupissement, l'insensibilité et la résolution musculaires. La face s'injecte, le regard devient fixe. Lorsque la dose de morphine est assez forte, les pupilles sont dilatées.

La circulation, qui est souvent accélérée au début, se ralentit bientôt en même temps que la respiration. Le pouls devient imperceptible, la respiration stertoreuse; la face change d'aspect suivant la période de l'intoxication; après avoir été injectée, elle présente souvent une pâleur considérable, tandis que les lèvres sont noires. Le corps se refroidit; enfin la mort arrive dans le coma. On observe parfois des convulsions, mais ces accidents qu'on a signalés surtout chez les enfants sont très rares chez l'adulte.

Indépendamment de ces symptômes qui sont les plus importants à cause de leur constance, il en est un certain nombre qu'il importe de signaler. Tels sont, par exemple, le délire et les hallucinations qu'on observe parfois. Telles sont également l'aridité de la gorge, la diarrhée, l'anurie et les sueurs.

La diarrhée dépend de la paralysie des sphincters, et l'anurie est plutôt la suite de la paralysie des organes génito-urinaires que de la cessation du fonctionnement des reins. Toutefois, lorsque la circulation est considérablement ralentie, ce fonctionnement cesse. Les sueurs n'apparaissent pas au début, alors que la peau est plutôt aride; elles se manifestent lorsque l'empoisonnement est déjà avancé, que les fibres lisses des vaisseaux sont paralysées.

Lorsque la mort n'arrive pas, la convalescence dure plusieurs jours, les patients ont des vomissements assez fréquents, une obtusion de la sensibilité générale et spéciale, une faiblesse musculaire considérable, des lipothymies,

enfin, leur gorge est aride, et la miction devenue difficile par suite de la parésie des parois abdominales et des muscles de la vessie repasse à l'état normal.

Intoxication lente ou chronique. — Cette forme s'observe chez tous les sujets qui font un usage immodéré et chronique de la morphine. Tels sont les morphinomanes et les mangeurs d'opium. En parlant de la morphinomanie, nous avons fait connaître les divers symptômes qui caractérisent cette affection et les nombreux accidents auxquels elle donne naissance. Il suffit de les rapporter succinctement, et on aura la description de l'intoxication chronique dans sa marche et ses effets.

Les sujets adonnés à leur funeste passion pour l'opium et la morphine présentent un amaigrissement général, qui va jusqu'à la disparition du tissu graisseux; ils ont les yeux enfoncés dans l'orbite, le visage pâle et défait, le dos voûté, la démarche chancelante. Leurs fonctions digestives sont profondément troublées; les selles, d'abord difficiles, deviennent très rares et n'ont lieu parfois que tous les huit ou quinze jours; plus tard, la constipation est remplacée par une diarrhée incoercible. Le système nerveux finit par être profondément atteint. Les intoxiqués éprouvent de la céphalalgie, des névralgies, du tremblement dans les membres, une paralysie générale, l'impuissance, le délire, les vertiges; ils ont perdu tout sommeil. Enfin, diverses affections pulmonaires et cardiaques, telles que l'asthme, l'hydrothorax, l'œdème pulmonaire, la dilatation du cœur viennent avancer la terminaison presque fatale de cet empoisonnement chronique. Ces malheureux atteignent rarement l'âge de quarante ans, lorsqu'ils ont commencé de bonne heure à s'adonner à leur passion qui est d'autant plus funeste que, de même que les mangeurs d'arsenic, ils ne peuvent plus y renoncer, sans quoi les accidents s'aggraveraient et amèneraient rapidement la mort.

Les Drs Calvet et Laborde ont étudié chez les animaux l'intoxication chronique. Leurs expériences sont des plus intéressantes. Chez les chiens auxquels on pratique journellement des injections sous-cutanées de morphine, on observe au bout d'un temps variable les phénomènes suivants : Un amaigrissement considérable, en deux mois l'animal perd presque la moitié de son poids; il est plongé dans la stupeur; il existe une hyperesthésie de la peau des pattes; la température s'abaisse de 20 à 30 degrés; l'examen pupillaire fait constater une anémie pupillaire très marquée.

Lésions anatomiques. — Le cadavre est pâle, décoloré; la rigidité cadavérique s'établit rapidement; la décomposition paraît être retardée; mais elle marche vite lorsqu'elle a commencé.

L'encéphale est fréquemment hyperémié, il peut même présenter de petits foyers d'apoplexie capillaire. Les poumons sont également le siège d'une con-

gestion plus ou moins intense. Ces états congestifs sont loin d'être constants et par conséquent n'ont rien de bien caractéristique. Laborde et Calvet ont constaté chez les animaux une anémie très marquée de l'axe cérébro-spinal et de la congestion dans le foie et le poumon.

Première observation. — Le sieur X..., élève en pharmacie, âgé de trente ans, d'un tempérament bilioso-sanguin, a eu, à l'âge de quatorze ans, une méningite très grave. Depuis cette époque, il a été sujet à des céphalalgies très intenses, et a eu plusieurs congestions cérébrales.

Le 19 avril dernier, se trouvant réduit à une position très précaire par suite de manque d'emploi, et ses parents, dont il avait probablement lassé la patience, refusant de venir à son aide, il prend la malheureuse résolution d'en finir avec la vie.

A cet effet, le soir, en sortant de dîner, il prend, englobé dans de la mie de pain, 1 gramme d'acétate de morphine. Un quart d'heure après, il rentre chez lui, fort calme en apparence; puis, tout à coup il tombe comme foudroyé au milieu de la famille chez laquelle il loge. Les braves gens, effrayés, au lieu de courir chercher de suite un médecin, perdent un temps précieux à aller prévenir son frère qui habite à l'extrémité opposée de la ville, en sorte que ce n'est que deux heures après l'ingestion du poison, que l'on vient m'appeler pour lui donner des soins.

Je trouve le malade étendu par terre sur un matelas, dans un état d'insensibilité complète, les dents crochetées, les membres dans la résolution, les yeux fixes, insensibles à la lumière, le visage coloré, le pouls plein, légèrement accéléré. Ignorant la cause qui l'a mis dans cet état, cause qui n'était connue que de lui seul, je pensai tout d'abord n'avoir affaire qu'à une simple congestion cérébrale, et je pratiquai immédiatement une saignée du bras assez copieuse.

Pendant que le sang coulait, le malade ouvrit les yeux et parut un peu reprendre ses sens. Je le questionnai aussitôt sur la cause de son mal; il me dit alors qu'il s'était empoisonné en prenant 1 gramme d'acétate de morphine.

J'envoyai chercher aussitôt 20 centigrammes de tartre stibié que je mis dans une petite quantité d'eau sucrée. Mais, lorsque je voulus les faire prendre à mon malade, il était retombé dans un état d'insensibilité complète et avait les dents serrées, de sorte qu'il me fut impossible de lui en faire avaler une seule goutte. J'eus recours alors au marteau de Mayor, dont je fis de fortes applications sur les différentes parties du corps, et principalement à l'épigastre; mais tout fut inutile, je n'obtins que quelques mouvements convulsifs qui bientôt cessèrent pour faire place à une insensibilité complète. Le pouls était devenu très faible; la chaleur de la peau avait baissé sensiblement;

enfin, voyant que tout était inutile, je quittai le malade vers une heure du matin avec la conviction qu'il ne passerait pas la nuit. Cependant, sachant qu'il ne faut jamais désespérer des efforts de la nature tant qu'il reste un peu de vie, je recommandai aux personnes qui resteraient auprès du malade, que si par hasard il venait à reprendre ses sens, on lui donnât le vomitif et qu'on vînt me prévenir.

En effet, vers quatre heures du matin, le sieur X... fit quelques mouvements, il ouvrit les yeux, et l'on put, quoique avec assez de peine, lui faire prendre l'émétique qui produisit plusieurs vomissements assez copieux; il but ensuite un peu de café que j'avais fait préparer. Vers cette heure, j'arrivai et je fus agréablement surpris de la grande amélioration qui s'était produite. Le coma était encore profond, mais la sensibilité était revenue; le malade répondait assez bien aux questions qu'on lui adressait; il me dit qu'il pensait avoir rendu une partie du poison, dont il avait retrouvé le goût dans les matières qu'il avait rendues. Cependant, comme les vomissements n'avaient pas été très abondants, du moins d'après le rapport des personnes qui étaient auprès du malade, car à mon grand regret on n'en avait pas conservé la matière, je jugeai utile de faire prendre une nouvelle dose de tartre stibié, et je fis préparer une forte solution de tannin que je recommandai de faire prendre dès que les vomissements auraient cessé.

A deux heures de l'après-midi, je revis le malade que je trouvai dans un état très satisfaisant, quoique encore sous l'influence du poison; c'est même à ce moment que je pus le mieux constater l'ensemble des symptômes de l'empoisonnement par la morphine, qui jusque-là avaient été masqués par la prédominance du principal symptôme, le coma qui, comme on l'a vu, avait été porté au plus haut degré, mais qui n'existait plus qu'à un degré assez faible. Mouvements convulsifs, fourmillements dans tout le corps, douleur épigastrique, nausées, sueurs copieuses, soif ardente, constipation, suppression des urines, tel était l'ensemble des symptômes que présentait le malade; le seul que je n'ai pu constater parmi ceux que les auteurs donnent comme caractéristiques de l'empoisonnement par la morphine, c'est le resserrement des pupilles.

Le soir, les mêmes symptômes subsistaient, mais à un degré bien moindre. Enfin, le lendemain matin, 21 avril, trente-six heures après l'ingestion du poison, je trouvai le malade debout, ne se plaignant que d'une grande fatigue, de quelques fourmillements dans les membres, et d'une forte douleur à l'épigastre, que je reconnus n'être due qu'aux eschares produites par l'application du marteau de Mayor.

Je questionnai alors de nouveau M. X... sur la dose énorme d'acétate de

morphine qu'il avait prise; il me confirma ce que déjà il m'avait dit, et ajouta qu'il était bien sûr et de la quantité et de la qualité du poison, puisque c'était lui-même qui l'avait préparé dans une maison de droguerie en gros où il avait été élève à Paris.

Ne pouvant mettre en doute la véracité de son assertion, je cherchai à m'expliquer comment il s'était fait qu'une dose aussi forte que 1 gramme d'acétate de morphine n'avait pas eu des effets plus funestes, car on en a vu des doses bien moindres donner la mort. Voici l'explication qui m'a paru la plus raisonnable : Le poison ayant été pris immédiatement après le dîner, une faible partie aura été absorbée; le reste, enveloppé dans la mie de pain, s'est mélangé avec les aliments; la digestion ayant été suspendue par l'effet de l'intoxication, il n'a pu être absorbé, et a été plus tard rejeté par les vomissements; et, en effet, on a vu que le malade en a reconnu le goût dans les matières qu'il a rendues après avoir pris la première dose de tartre stibié. Une autre cause a pu aussi intervenir avec celle-ci pour empêcher l'acétate de morphine de produire des effets plus graves : c'est une disposition particulière de l'organisme du sujet, qui le rend jusqu'à un certain point rebelle à l'action de cette substance. On sait, en effet, combien sont variables, suivant les individus, les résultats produits par une même dose de médicaments. Je n'en citerai que deux cas que j'ai pu observer dans ma clientèle : Une dame a eu des symptômes d'empoisonnement pour avoir pris deux cuillerées d'une potion contenant 30 grammes de sirop de diacode sur 150 grammes. Par contre, un jeune homme, à qui j'ai donné mes soins l'an dernier pour une perte séminale involontaire très-grave, avait pris à la fois 20 grammes de laudanum de Sydenham dans une intention criminelle, et non seulement il n'éprouva aucun symptôme d'empoisonnement, mais il n'en obtint même pas une légère modification à une insomnie presque complète qui le tourmentait depuis près de six mois.

Deuxième observation. — Le 1er juin 1823 est mort, dans une auberge de Saint-Cloud, un jeune homme en compagnie d'un seul ami de son âge. La maladie qui l'emporta avait commencé subitement le soir du vendredi 30 mai, le lendemain de son arrivée, immédiatement après avoir bu du vin chaud. Elle redoubla le samedi matin, après qu'il eut pris une tasse de lait froid. Elle devint une agonie le même jour, quelques minutes après qu'il eut avalé une cuillerée de potion calmante ; dès ce moment, il perdit connaissance. Il expira le dimanche, à une heure après-midi, sans l'avoir recouvrée.

Voici les faits tels qu'ils sont : Le 29 mai, vers six ou sept heures du matin, les deux amis Auguste et Castaing allèrent ensemble, par les Petites-Voitures, faire une course à Saint-Germain-en Laye, et de retour

de cette promenade, ils repartirent vers sept heures du soir sans indiquer le lieu où ils allaient, après qu'Auguste eut dit seulement qu'ils seraient absents un ou deux jours. Le lieu où ils allaient cependant était Saint-Cloud.

Que s'est-il donc passé dans ce malheureux voyage? Le voici: C... et A... étaient arrivés à la *Tête-Noire*, à Saint-Cloud, le jeudi 29 mai, vers neuf heures du soir. On donna aux voyageurs une chambre à deux lits qu'ils occupèrent ensemble. Ils se promenèrent; après le dîner, en rentrant de la promenade, à neuf heures du soir, C... demanda une demi-bouteille de vin chaud et défendit de donner du sucre, attendu qu'ils avaient le leur avec eux. Le vin fut monté, et les voyageurs y mirent leur sucre et des citrons que C... avait achetés. A... trouva le vin fort mauvais. « J'ai trop mis de citron dans ce vin; il est si amer que je ne puis le boire », dit-il.

A... fut agité toute la nuit, il ne dormit pas; il se plaignit plusieurs fois à C... de ne pouvoir rester en place. Il eut des coliques; le matin, enfin, il déclara qu'il ne pouvait sortir du lit, qu'il avait les jambes enflées, qu'il ne pourrait mettre ses bottes. C... demanda pour son ami du lait froid. A... prit le lait; fort peu de temps après l'avoir pris, les vomissements se succédèrent rapidement et les coliques le saisirent. On se débarrassa sur-le-champ de toutes les déjections.

(Le vin chaud, contenant une dose indéterminée d'acétate de morphine, a été goûté seulement et rejeté à cause de son amertume. Le lait froid donné le lendemain contenait 60 centigrammes d'émétique achetés à Paris, le 31, à huit heures du matin. En même temps avaient été achetés, à la pharmacie de M. Chevallier, 2 grammes d'acétate de morphine, qui ont été administrés en tout ou en partie dans une potion le soir du même jour, vers cinq heures. Cinq minutes après survint une espèce d'attaque de nerfs, et à partir de ce moment la connaissance se perdit pour ne pas revenir.)

A l'autopsie du malheureux A..., on constatait qu'A... avait été d'abord attaqué d'une assez vive inflammation de l'estomac dont la nature et les effets peuvent s'expliquer par des causes naturelles; que ces effets se sont promptement apaisés, ce qui a produit une journée de calme, mais qu'ils ont été bientôt remplacés par une irritation cérébrale violente, de la nature de celles que l'on nomme arachnitis ou inflammation de l'arachnoïde, inflammation qui suit souvent celle de l'estomac et qui est favorisée par l'exposition au soleil et par les passions. Par le procès-verbal, les médecins se contentaient de décrire les symptômes, sans se prononcer sur leur cause et sans dire si ces symptômes avaient été produits par le poison. Depuis, la justice a désiré compléter cette opération. Elle a appelé devant elle d'abord les deux méde-

cins, Pelletan et Pigache, qui avaient procédé à l'autopsie, et ensuite sept ou huit des médecins de Paris les plus distingués par leur probité, leur haute capacité et leurs connaissances, comme MM. Chaussier, Lherminier, Laennec, Vauquelin, Ségalas, Magendie, Barruel et Orfila. Puis, après les avoir invités à se bien pénétrer, ce qu'ils ont fait, des observations rapportées dans l'autopsie d'A..., dont le procès-verbal a été livré à leurs méditations, elle leur a adressé cette question : Tous ou quelques-uns des phénomènes cadavériques constatés par l'autopsie du corps d'A. B..., et qui ont paru constituer une congestion dans le cerveau, peuvent-ils aussi résulter de l'emploi d'une substance délétère quelconque, et notamment de l'émétique, de l'acétate de morphine et de la strychnine ?

Lesdits médecins y ont unanimement fait cette réponse foudroyante :

« La congestion cérébrale, les autres phénomènes cadavériques observés « sur le corps d'Auguste Ballet, et qui sont décrits dans le procès-verbal « d'autopsie, se rencontrent très fréquemment dans les cadavres d'individus « morts de certaines maladies. Plusieurs poisons, au nombre desquels nous « rangerons l'émétique, l'acétate de morphine et la strychnine, peuvent « produire aussi les mêmes altérations. »

Troisième observation. — Un médecin, âgé de trente-huit ans, bien portant, absorba, avec l'intention de se suicider, 75 centigrammes de chlorhydrate de morphine, dont 20 centigrammes en pilules et 55 centigrammes en solution. Voici les phénomènes qu'il put observer sur lui-même montre en main : Déjà après trois minutes, accélération du pouls (92); il devint turgescent. Au bout de cinq minutes, tuméfaction de la face, qui devint chaude et congestionnée, sensation de fourmillement sur toute la surface du corps. Les artères temporales battaient violemment, et en même temps les battements du cœur devenaient irréguliers. Dix minutes après l'absorption de la morphine, étourdissement, bourdonnements dans la tête et les oreilles, torpeur, sans toutefois perte de connaissance. Tous les mouvements des membres étaient relativement faciles; les sens étaient intacts, à l'exception de la vue, qui était trouble. A ce moment, le malade quitta sa montre, éteignit sa lampe et se mit à prier. Il resta ainsi un quart d'heure, mais le sommeil fut encore long à venir. Il s'endormit enfin d'un sommeil profond, mais agité, se réveillant à chaque instant, et ayant chaque fois la notion de l'intégrité de ses fonctions intellectuelles. Dès qu'il cherchait à se relever, il était pris de malaise et d'étourdissement. Vers le matin, il ressentit une soif vive et essaya d'uriner. Mais il lui fut impossible de se soulever ni d'uriner par suite de la parésie des parois abdominales et des muscles de la vessie. A ce moment, il s'aperçut aussi que sa respiration était accélérée et ses jambes

légèrement engourdies. Le matin, vers sept heures, sa domestique lui donna à boire de l'eau. Il la vomit presque aussitôt, et peu de temps après, il tomba dans un sommeil calme. En rouvrant les yeux, quelque temps après, il vit dans l'axe de ses pupilles deux cercles d'un rouge clair. Ce n'est que vers dix heures du matin qu'il put émettre avec peine quelques gouttes d'urine.

La vue redevint normale vers le soir. La nuit suivante fut calme. Mais le malade ne put être considéré comme guéri qu'au bout de huit jours.

Quatrième observation. — Une femme prit le matin, par erreur, 50 centigrammes de chlorhydrate de morphine très pur. La méprise étant découverte immédiatement, on mit en usage les moyens pour prévenir les effets du poison et, une demi-heure après, l'estomac était complètement débarrassé par la pompe stomacale. La malade avait encore toute sa connaissance ; mais la stupeur survint rapidement, un coma profond s'établit peu à peu, à tel point que rien ne pouvait l'en retirer, excepté les affusions froides sur la tête et la poitrine ; alors elle donnait des signes faibles de connaissance. Malgré tous les soins, elle expira avant la nuit. L'autopsie n'a pu être faite. (Christison.)

Traitement. — Au début de l'empoisonnement, on doit d'abord prescrire un vomitif, soit le tartre stibié, soit, à l'exemple des Anglais, le sulfate de zinc (50 centigrammes à 1 gramme), le sulfate de cuivre (30 à 40 centigrammes). Pour favoriser l'action des émétiques, Wood a conseillé d'exciter le système nerveux à l'aide d'affusions froides sur la tête. Mais, lorsque la prostration est extrême, que les vomitifs peuvent rester sans effet, être absorbés et venir augmenter la prostration par leur action propre, il faut renoncer à ces agents et recourir à la pompe gastrique, qui permet d'introduire dans l'estomac et de retirer de cet organe soit de l'eau simple pour diluer le poison, soit de l'eau chargée de principes jouant le rôle d'antidotes vis-à-vis de l'opium. Parmi ces antidotes, on cite la solution suivante : Iode, 20 à 50 centigrammes ; iodure de potassium, 1 à 2 grammes ; eau, 500 grammes, le tannin ou des substances contenant ce principe, telles que les infusions de café peu torréfié.

Après avoir provoqué par ces moyens et à l'aide de lavements purgatifs l'élimination et la neutralisation de la substance toxique contenue dans le tube digestif, on cherche à combattre les effets du poison qui a pénétré dans les profondeurs de l'organisme. Pour cela et suivant le Dr Rabuteau, l'infusion de café doit être continuée et administrée comme boisson à haute dose. Par l'eau qu'elle contient, elle agit comme diurétique ; par les principes du café qu'elle renferme (*caféine*), elle produit une excitation salutaire et pré-

vient le sommeil. Il faut faire tous ses efforts pour empêcher le patient de tomber dans la somnolence. C'est dans ce but qu'on recourt aux mouvements forcés, au traitement ambulatoire, qu'on excite le malade en l'appelant par son nom, en lui faisant des aspersions d'eau froide sur la face, en le flagellant même.

Enfin, lorsque la vie menace de s'éteindre, on recourt à la respiration artificielle et à l'électricité. On a vu des patients dont la respiration était suspendue, le pouls petit, irrégulier et finalement imperceptible, revenir à la vie après quelques minutes d'insufflation artificielle. Les courants ascendants sont également aptes à rappeler les mouvements respiratoires et les mouvements du cœur. La faradisation du nerf phrénique peut amener le même résultat.

Pour diminuer les congestions dont les centres nerveux sont le siège et en même temps pour favoriser la circulation, on opère des frictions sèches ou vinaigrées sur tout le corps ou sur les membres, on applique des sinapismes aux extrémités. Enfin, on a cherché à opposer à la morphine des agents antagonistes. Parmi ces agents, l'atropine étant celui qui a attiré le plus l'attention, nous allons, avec Rabuteau, exposer ce que l'on sait de l'opposition des effets de cette substance avec ceux de la morphine.

Du prétendu antagonisme entre l'atropine et la morphine. — La belladone dilatant la pupille et produisant la diarrhée, tandis que l'opium contracte en général la pupille et constipe, divers médecins de nos jours : Angelo Pama, Anderson, Benjamin Bell, Béhier, Lee, Harris, Abeille, etc., ont voulu voir deux antagonistes dans ces substances et les ont employées pour en combattre mutuellement les effets toxiques. L'idée n'était pas nouvelle, car Horstius, dès 1661, et Baucher, en 1776, avaient rapporté chacun un cas où l'opium aurait conjuré les dangereux effets d'un extrait de belladone. Mais les recherches faites plus récemment par divers expérimentateurs, entre autres par Onsum, Camus, Denis, sont venues infirmer l'antagonisme en question. Camus, ayant expérimenté, soit avec les extraits de belladone et d'opium, soit avec l'atropine d'une part, et la morphine, la papavérine, la codéine et la narcotine d'autre part, a vu souvent la mort arriver plus vite sous l'influence simultanée des substances réputées antagonistes, administrées à des doses toxiques, que sous l'influence de chacune d'elles donnée séparément à ces mêmes doses. On trouve même, dans une de ses expériences, que la morphine (1 centigramme) et l'atropine (1/2 milligramme), administrées ensemble, déterminèrent chez un moineau des convulsions que la morphine seule ne produit guère. Denis avait noté lui-même, sans y insister d'ailleurs, qu'un moineau ayant reçu 1 centigramme de morphine n'éprouvait pas de convul-

sions. Enfin, Camus a rapporté un certain nombre d'empoisonnements par la morphine où divers moyens, tels que les vomitifs, les émissions sanguines, le café, l'alcool, réussirent employés seuls, ou concurremment avec la belladone, tandis que la mort eut lieu dans un cas où cette dernière seule avait été administrée.

On pouvait reprocher à cet auteur d'avoir expérimenté avec des doses trop fortes et de n'avoir résolu que la question de l'antagonisme toxique. Denis a expérimenté sur lui-même, à des doses physiologiques, avec l'atropine, la morphine, la codéine et la narcéine. Les expériences furent faites à plusieurs jours de distance (cinq ou six), afin d'éviter toute cause d'erreur. Pendant la durée de chacune d'elles, l'auteur conserva une complète immobilité et la position horizontale. Les injections étaient pratiquées à la région externe du bras droit, le thermomètre placé à demeure dans la bouche et le sphygmographe sur la radiale gauche. La température était prise toutes les cinq minutes, ainsi que le nombre des pulsations et des inspirations; le tracé sphygmographique était recueilli tous les quarts d'heure, la pupille mesurée toutes les dix minutes, et enfin les symptômes généraux exactement notés dès leur apparition.

Il est résulté, des sept expériences faites par Denis, que la morphine, la codéine et la narcéine ne modifièrent presque en aucune façon les effets que l'atropine aurait produits à elle seule. En effet, après l'injection de 1 milligramme d'atropine et de 1 centigramme de morphine, le pouls devint plus rapide, comme on l'observe sous l'influence de l'alcaloïde de la belladone administré séparément : le maximum de sa vitesse survint un peu plus tard, il est vrai, mais il reprit plus lentement sa marche normale ; la température arriva plus vite à son maximum ; la pupille se dilata, et le diamètre en resta même plus longtemps élargi que lorsque la morphine n'avait pas été injectée.

Les résultats furent à peu près identiques sous l'influence de l'atropine seule et on a remarqué que d'autres symptômes généraux, tels que la céphalalgie, la sécheresse de la gorge, éclataient plus vite et étaient plus intenses lorsque l'expérimentateur s'était injecté de la morphine.

En somme, l'atropine n'est pas un antagonisme de la morphine ; elle ne l'est pas lorsque ces deux substances sont administrées simultanément à doses faibles, alors qu'il s'agirait d'un antagonisme physiologique ; elle l'est encore moins lorsque les doses sont toxiques. D'ailleurs, la contraction de la pupille par la morphine, effet principal sur lequel on a voulu fonder ce prétendu antagonisme, n'a pas lieu lorsque l'intoxication est grave. Au contraire, la pupille est dilatée à ce moment par suite de l'état de relâchement dans lequel se trouvent les systèmes nerveux et musculaire.

Recherche du poison. — Pour la recherche de la morphine, on suit ordinairement la méthode de Stass. Mais si la morphine est associée aux autres principes de l'opium, il est préférable, pour que la lumière soit complète, d'isoler ces principes et de les caractériser en même temps que la morphine. Dragendorff conseille la méthode suivante, qui est fondée sur la solubilité ou l'insolubilité de ces principes dans la benzine, l'alcool amylique et le chloroforme. Je rapporte textuellement le procédé de ce chimiste :

1° Le liquide filtré *acide* (provenant de la digestion des matières à analyser) est traité par la benzine, qui dissout la méconine ;

2° Ce liquide *acide* est traité par l'alcool amylique qui enlève l'acide méconique ;

3° On sépare de ce liquide l'alcool amylique, qu'il retient, en l'agitant avec de l'huile de naphte ;

4° Le même liquide acide est neutralisé par un excès d'ammoniaque, et agité ensuite avec de la benzine. Ce traitement est renouvelé deux ou trois fois. Le résidu de l'évaporation des solutions benziniques renferme de la *codéine*, de la *narcotine* et de la *thébaïne ;*

5° Le chloroforme enlève ensuite au liquide ammoniacal une partie de la *narcéine* et de la *morphine ;*

6° L'alcool amylique dissout le restant de ces deux alcaloïdes.

Recherche de très petites quantités de morphine. — Pellagri a proposé le procédé suivant : La matière desséchée à une douce chaleur est mise en solution dans l'acide chlorhydrique concentré et pur, puis on évapore au bain d'huile entre 100° et 120°. Si la matière analysée contient de la morphine, une coloration pourpre se manifeste, coloration qui est visible alors même que la masse contient des matières carbonisées. Si on reprend par un peu d'acide chlorhydrique et si on neutralise par du carbonate de soude, il se produit une coloration violette, que l'air n'altère pas et qui est due à une substance insoluble dans l'éther. Enfin, sous l'influence de quelques gouttes d'iodure de potassium ioduré, la teinte violette passe au vert et la matière verte ainsi formée se dissout dans l'éther en le colorant en pourpre.

Ces réactions sont dues à l'apomorphine, qui se forme par l'action de l'acide chlorhydrique sur la morphine.

Recherche de la morphine dans l'urine des morphinomanes. — La recherche de la morphine dans les urines présente aujourd'hui, outre l'intérêt scientifique, une importance réellement pratique dans le traitement des morphinomanes.

Quand on sait la fréquence des récidives, les ruses employées par les malades pour se procurer de la morphine en cachette, on comprend combien

il est utile de pouvoir reconnaître, en dehors du malade, par l'analyse seule des urines, la présence du poison dans l'économie.

Malgré les nombreuses expériences faites en Allemagne sur ce sujet, les différents observateurs ne sont pas d'accord sur la manière dont se comporte l'alcaloïde introduit dans l'organisme. Pour les uns, il subit une transformation complète; ainsi Lassaigue, Christison, Taylor, Cloetta, Buchner, ont essayé de démontrer que l'alcaloïde se décomposait dans l'économie au point de ne plus pouvoir en trouver de traces dans les différents tissus, dans les excrétions et dans l'urine en particulier. Au contraire, les expériences de Barruel, Orfila, Bouchardat, Lefort, Dragendorff-Kauzmann paraissent établir, d'une façon rigoureuse, que le poison introduit dans l'économie peut être extrait de l'urine, du sang et même d'autres organes, sans avoir subi d'altération notable.

Dans ces derniers temps, Marmé de Gœttingue est revenu à la théorie de Bouchardat, Lefort et Dragendorff, et admet que la morphine introduite dans l'organisme est excrétée partiellement et à l'état de pureté par les reins, pourvu que leur fonctionnement ne soit pas altéré. Ainsi, chez huit morphinomanes différents, il constata, dans tous les cas, la présence de la morphine dans les urines d'une façon indéniable.

En présence de ces opinions si diverses et de l'importance pratique qui résulte de l'analyse de l'urine des morphinomanes, Notta et Lugan ont recherché la morphine dans l'urine provenant d'un morphinomane dont l'intoxication remontait à huit ans et qui absorbait chaque jour environ 30 centigrammes de chlorhydrate de morphine en injections hypodermiques, et les conclusions de leur travail confirment absolument celles des chimistes français et de Marmé :

1° La morphine absorbée s'élimine, en grande partie du moins, par les reins, sans avoir éprouvé de transformation, pourvu que le filtre rénal fonctionne normalement;

2° Il est quelquefois impossible de constater directement la présence de la morphine dans l'urine au moyen des réactifs de Mayer et de Bouchardat; mais on devra s'assurer préalablement qu'elle ne contient ni sucre ni albumine, et vérifier si le précipité obtenu est bien soluble dans l'alcool à 90°.

3° Quand l'urine à examiner n'aura donné aucun précipité avec les réactifs précédents, on devra rechercher la morphine par l'une des méthodes de Lugan, d'Otto et Dragendorff, d'Uslar et Erdmann;

4° Il est toujours possible de constater la présence de la morphine dans l'urine d'un morphinomane, pourvu que la quantité de morphine absorbée par jour soit, au minimum, de 10 centigrammes.

Réactions caractéristiques de la morphine. — Nous avons donné, avec tous les détails nécessaires, les différentes réactions permettant de caractériser facilement cet alcaloïde lorsque nous avons parlé de ses propriétés chimiques. Nous y renvoyons le lecteur (page 121).

MOSCHATINE.

Cette substance a pour formule ($^{21}H^{27}AzO^{7}$). Sa découverte est due à Planta-Reichnau. Elle existe dans l'iva (*Achillea moschata*); elle est amère, peu soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool.

MUSCARINE.

La muscarine a été découverte, par O. Schmiedeberg et R. Koppe, dans la fausse orange (*Agaricus muscarius*); elle est accompagnée d'un autre alcaloïde dont nous avons parlé dans le tome Ier, page 155.

Propriétés chimiques et physiques. — La muscarine, à l'état de liberté, est en cristaux irréguliers, très déliquescents, absorbant facilement l'acide carbonique pour donner naissance à un sel à réaction alcaline; avec les autres acides, elle forme des sels qui sont tous déliquescents. Soluble en toutes proportions dans l'eau et l'alcool, elle est à peine soluble dans le chloroforme et complètement insoluble dans l'éther. Elle possède une forte réaction alcaline; elle précipite les sels de fer et de cuivre. Sa solution aqueuse, additionnée d'eau bromée, donne un précipité jaune qui se redissout bientôt. La liqueur, d'abord jaune, redevient incolore; elle précipite les réactions ordinaires des alcalis. Elle n'a pas de saveur; elle est inodore à froid, mais répand à 100° une odeur qui rappelle celle du tabac; elle n'est pas sublimable.

L'hydrate de muscarine $C^5H^{14}AzO^2OH$ préparé par l'action de l'oxyde d'argent sur le chlorhydrate, se prend dans le vide en une masse cristallisée déliquescente à réaction alcaline.

Elle se combine aux acides et forme des sels.

Le *chlorhydrate* cristallise de sa solution alcoolique, additionnée de chloroforme, en cristaux incolores et brillants, déliquescents; ces cristaux, souvent volumineux mais mal définis, se présentent parfois sous forme d'aiguilles prismatiques pointues.

Le *chloroplatinate* de muscarine cristallise en octaèdres bien définis.

La synthèse de la muscarine a été réalisée par Schmiedeberg et Harnack, qui ont obtenu cet alcaloïde en oxydant la névrine au moyen de l'acide nitrique par l'opération suivante :

On dessèche autant que possible le chlorhydrate de névrine, on y ajoute

de l'acide nitrique et on chauffe au bain-marie; lorsque la réaction est calmée, on ajoute une nouvelle quantité d'acide et on chauffe à feu nu. On dissout le produit dans l'alcool, on précipite le soluté par le chlorure platinique et on purifie le chloroplatinate de muscarine par cristallisation dans l'eau bouillante. On peut aussi oxyder directement le chloroplatinate de névrine.

En employant de l'acide nitrique étendu, il se forme des produits secondaires, notamment un dérivé nitré dont le chloroplatinate, assez soluble dans l'eau, cristallise en grands cristaux efflorescents.

La synthèse de Schmiedeberg et Harnack montre que la muscarine doit être considérée comme une oxynévrine.

Extraction. — On exprime le jus du champignon, on l'évapore et on reprend l'extrait par l'alcool; on ajoute de l'eau et on précipite la liqueur par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque. On filtre, on évapore à siccité, on reprend par l'eau et on précipite de nouveau par le sous-acétate de plomb et l'ammoniaque. Le liquide filtré étant amené en consistance sirupeuse, on l'agite avec un excès d'oxyde de plomb, puis on évapore pour chasser l'excès d'ammoniaque. On reprend le résidu par l'alcool absolu, on filtre, on évapore et on dissout le résidu dans l'eau. La solution aqueuse est traitée par l'acide sulfurique, épuisée ensuite par l'éther pour enlever l'acide acétique. On évapore l'éther, on ajoute de l'hydrate de baryum, jusqu'à réaction légèrement acide; finalement, on précipite l'alcaloïde par l'iodure double de potassium et de mercure ou par l'iodure double de potassium et de bismuth. Dans le premier cas, on lave le précipité sur un filtre avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique, on le met en suspension dans l'eau, qu'on additionne d'hydrate de baryum, en quantité égale au volume du précipité; on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré, et, après filtration, on traite la liqueur par le sulfate d'argent. On filtre de nouveau, la liqueur filtrée ne contenant plus que la muscarine et une petite quantité de sulfate d'argent, qu'il est facile de séparer. Il est préférable, pour le rendement, d'opérer comme il vient d'être dit, car l'iodure double de potassium et de bismuth donne de moins bons résultats. Ce rendement, d'ailleurs, est très faible, car 1 kilogramme d'extrait concentré ne fournit guère que 8 décigrammes de sulfate de muscarine.

L'ensemble des propriétés de la névrine synthétique et de la muscarine démontre leur identité.

Action physiologique de la muscarine. — La muscarine est un poison énergique. L'étude de son action physiologique faite par Schmiedeberg, Koppe et Alison a été complétée par Prévost, de Genève.

Nous avons, dit Alison, entrepris, en premier lieu, l'étude des phénomènes

généraux de l'empoisonnement chez les mammifères, les batraciens et les reptiles. Aux symptômes habituellement observés, nous pouvons ajouter, outre l'hypersécrétion des glandes en général observée chez les mammifères, des phénomènes d'asphyxie manifestes surtout chez les oiseaux et, enfin, des troubles profonds de la calorification.

En second lieu, nous avons étudié les effets du principe de l'agaricus muscarius sur les organes de la circulation, d'abord sur le cœur des grenouilles, puis sur celui des mammifères.

1° Chez les grenouilles, nous avons constaté que, après une dose suffisante de muscarine, le cœur s'arrête en diastole, ayant conservé son irritabilité musculaire; que cet arrêt disparaît par l'atropine et que la muscarine ne peut plus produire son effet d'arrêt chez une grenouille préalablement atropinisée. A ces effets, nous pouvons ajouter les suivants : des doses très faibles peuvent produire une légère accélération du cœur; l'arrêt diastolique s'obtient aussi par action locale en déposant un petit fragment d'extrait sur le cœur, même après la destruction préalable de tout le système nerveux cérébro-spinal. Ce même arrêt disparaît non seulement sous l'influence de l'atropine, mais aussi sous l'influence d'un grand nombre d'autres agents (digitaline, calabarine, nicotine, ergotine, etc.). L'atropine, cependant, qui peut rétablir les contractions, même après une ligature portée sur le cœur arrêté en diastole par la muscarine, l'emporte sur tous les autres agents par suite surtout de ce fait qu'elle peut faire réapparaître les contractions alors que le cœur est arrêté depuis longtemps (après vingt-quatre heures même en hiver), les autres agents n'ayant plus ou ayant épuisé leur action.

Nous avons aussi étudié le mécanisme probable suivant lequel chacun des agents précités peut réveiller les mouvements du cœur; et en ce qui concerne l'atropine, nous pensons que cet alcaloïde peut rétablir les contractions, soit en excitant les fibres sympathiques, soit en paralysant les extrémités cardiaques des vagues, soit par ces deux choses à la fois. Ajoutons que chez une grenouille muscarinisée, l'excitation galvanique des origines du pneumogastrique, après décapitation, ainsi que le contact du doigt sur une anse tirée au dehors d'après le procédé de Pirogoff, peut également déterminer un arrêt diastolique passager du cœur. Chez une grenouille en état d'atropinisation, on ne peut plus, en employant le même procédé, arrêter le cœur en diastole, comme cela s'obtient chez une grenouille dans l'état normal.

2° Chez les mammifères, à faibles doses, la muscarine détermine non seulement chez l'homme et le chien, mais aussi chez tous les animaux, lapins, grenouilles, etc., une augmentation du nombre des battements du cœur. A doses plus fortes, on obtient souvent, après une période d'accélération, une

diminution progressive des contractions, qui disparaît par l'atropine. La pression artérielle s'abaisse rapidement sous l'influence de la muscarine, mais remonte aussi par l'atropine. De l'étude des faits et de la discussion à laquelle nous nous sommes livré sur le mécanisme suivant lequel la muscarine produit l'arrêt du cœur, il résulte que, suivant toute probabilité, cet arrêt diastolique tient à la surexcitation des extrémités cardiaques des vagues, coïncidant alors avec une diminution d'activité des fibres sympathiques, qui cependant ne sont pas paralysées au moment ou survient l'arrêt.

Les cœurs lymphatiques de la grenouille continuent à battre malgré la muscarine, ils ne reprennent pas leurs mouvements par l'atropine comme le font les battements du cœur.

3° Nous avons étudié les effets produits par la muscarine sur les organes de la respiration chez les mammifères, les oiseaux, les grenouilles et les lézards.

Les modifications éprouvées par la respiration sont relatives à la dyspnée surtout, qui est un des principaux symptômes de l'empoisonnement et qui conduit à l'asphyxie et à la cyanose, phénomènes très manifestes chez les oiseaux et souvent même chez les grenouilles, et au degré de fréquence des mouvements respiratoires. Sous ce dernier rapport, on peut observer : 1° une augmentation de nombre, puis un retour graduel au chiffre normal (faibles doses); 2° une augmentation suivie d'une diminution (doses moyennes); 3° une diminution progressive jusqu'à l'arrêt définitif (doses toxiques).

Toutes ces modifications dans l'acte respiratoire peuvent s'observer après la section préalable des pneumogastriques, mais disparaissent par l'atropine. Chez les mammifères, les mouvements respiratoires disparaissent avant les contractions du cœur; mais chez les batraciens, la respiration survit aux battements du cœur.

4° Dans nos recherches sur les troubles de la calorification, nous avons trouvé les résultats suivants :

1° Une élévation légère de la température, mais qui n'est pas constante et ne se produit ordinairement qu'une ou deux heures après le début (doses faibles); 2° un abaissement de 1 à 2 degrés, puis un retour vers une température normale (doses moyennes); 3° un abaissement très prononcé précédant la mort (doses toxiques); 4° enfin, le relèvement de la température par l'atropine.

L'abaissement de la température produit par la muscarine et le retour vers la température normale dû à l'atropine sont deux faits très importants.

Le premier peut servir pour aider au diagnostic et pour mieux fixer le

pronostic dans les empoisonnements déterminés par la muscarine. Le second montre que cette substance possède, au point de vue de la calorification comme au point de vue des autres phénomènes généraux de l'empoisonnement, des propriétés antagonistes très remarquables qui peuvent servir très avantageusement à combattre les effets toxiques produits par la muscarine.

Dans ses premières expériences, Prévost a étudié l'action de la muscarine :

1° Sur le cœur qu'elle arrête en diastole par excitation des centres nerveux d'arrêt intracardiaque;

2° Sur l'intestin et la vessie, sur lesquels elle produit d'énergiques contractions ;

3° Sur la pupille qu'elle contracte;

4° Sur les sécrétions de la salive, des larmes, du mucus intestinal, qu'elle excite énergiquement.

Dans une nouvelle série d'expériences, il a étudié l'action du même alcaloïde sur les sécrétions pancréatique, biliaire, urinaire, points qui n'avaient point été abordés par Schmiedeberg et Koppe, ni par d'autres auteurs.

Nous laissons la parole à l'auteur.

1° *Action sur les sécrétions pancréatique et biliaire.* — Ces expériences ont été pratiquées sur des chiens dont j'ai mis à nu l'ouverture des canaux pancréatique et biliaire dans l'intestin, au moyen d'une incision longitudinale du duodénum. D'autres fois, j'ai pratiqué, suivant la méthode de Cl. Bernard, une fistule pancréatique, mais la première méthode a été le plus souvent employée.

Que l'animal fût en digestion ou qu'il fût à jeun, j'ai vu dans mes expériences la sécrétion pancréatique augmenter notablement à la suite de l'injection de quelques milligrammes de muscarine dans une veine. Cette hypersécrétion cessait à la suite de l'injection intra-veineuse de 1 ou 2 milligrammes de sulfate d'atropine. Le suc pancréatique recueilli même chez un animal qui était à jeun depuis vingt-quatre heures a bien émulsionné de l'huile d'olive.

J'ai remarqué aussi une forte augmentation de la sécrétion biliaire. La bile, dont l'écoulement était faible avant l'injection de muscarine, s'écoulait à flots de suite après cette injection. Cette hypersécrétion biliaire a toujours cessé, et l'écoulement de la bile est redevenu ce qu'il était avant l'injection de muscarine quand j'ai injecté de l'atropine dans le système veineux.

Ces expériences ont été répétées nombre de fois sur des animaux différents et ont toujours donné le même résultat.

Action sur la sécrétion urinaire. — Mes expériences ont consisté à étudier

les modifications produites dans l'écoulement de l'urine par les urétères à la suite d'une injection intra-veineuse de muscarine : elles ont été faites sur des chiens, des chats, des lapins.

Pour étudier la sécrétion urinaire, j'ai, dans mes premières expériences, placé des tubes dans les urétères des chiens dont j'avais ouvert l'abdomen; mais j'ai obtenu plus tard de meilleurs résultats en observant directement l'écoulement des urétères dans la vessie et cela par le procédé suivant très facilement applicable au lapin.

Une incision longitudinale est pratiquée au-dessus du pubis sur la ligne médiane des parois abdominales dans une étendue suffisante pour opérer une hernie de la vessie. Cet organe est fendu longitudinalement dans toute sa hauteur et les bords de la plaie suturés des deux côtés aux lèvres de la plaie abdominale. Cette opération peut être rapidement exécutée et se faire sans hernie de l'intestin. L'expérimentateur est alors en présence d'une exotrophie artificielle de la vessie et peut observer l'écoulement de l'urine par les urétères.

Ce procédé a le grand avantage de ne pas modifier la sécrétion urinaire comme le fait souvent l'introduction d'un tube dans les urétères.

On voit alors l'urine s'écouler alternativement à intervalles de plusieurs secondes par chaque urétère, sous forme de petites éjaculations coïncidant avec la terminaison de la contraction vermiculaire de l'urétère que l'on voit très bien se propager jusqu'à la vessie. L'orifice de l'urétère dans la vessie devient béant au moment de chaque écoulement d'urine et paraît s'ouvrir activement. L'écoulement de l'urine par les deux urétères est habituellement alternatif; de temps en temps, il devient simultané. Il se produit à l'état normal, chez le lapin, de sept à dix écoulements des urétères par minute.

Après avoir observé cet écoulement pendant un certain temps et m'être rendu compte, soit du nombre moyen des éjaculations des urétères, soit de la quantité approximative d'urine qui s'écoule chaque fois, je fais l'injection de muscarine dans une veine et je puis facilement apprécier de seconde en seconde et de minute en minute les modifications produites dans la sécrétion urinaire.

Dans huit expériences ainsi pratiquées, j'ai toujours vu l'injection de muscarine dans les veines diminuer l'excrétion urinaire et la tarir même presque complètement quand la dose était forte. Dans toutes ces expériences, les sécrétions lacrymale, salivaire, biliaire étaient au contraire considérablement augmentées. La sécrétion urinaire forme ainsi un contraste frappant avec les autres sécrétions, qui sont augmentées par la muscarine.

Chose remarquable, il suffit alors d'injecter quelques milligrammes d'atro-

pine dans les veines pour voir se rétablir l'excrétion urinaire, qui redevient ce qu'elle était avant l'injection de muscarine.

Dans plusieurs des expériences que j'ai faites sur le lapin, j'ai observé de plus que l'urine, qui était claire au début de l'expérience, sortait trouble de l'urétère après l'injection de l'atropine, présentant un caractère qui est fréquent à l'état normal chez le lapin.

En résumé, la muscarine produit une hypersécrétion du foie et du pancréas, et diminue la sécrétion urinaire jusqu'à la supprimer presque complètement pendant un certain temps.

Ces phénomènes disparaissent sous l'influence de l'atropine.

L'atropine peut donc à cet égard, comme relativement aux autres phénomènes de l'empoisonnement par la muscarine, être considérée comme douée de propriétés antagonistes à la muscarine.

Pour élucider cette dernière question qui intéresse tout particulièrement la physiologie, Prévost a entrepris de nouvelles expériences qu'il résume comme suit :

L'antagonisme mutuel de l'atropine et de la muscarine a été nié jusqu'à ce jour par les expérimentateurs, qui ont soutenu que la muscarine ne produit pas d'effet sur les animaux qui ont reçu une dose même minime d'atropine, à l'exception cependant de Schmiedeberg et Koppe, qui sont entièrement opposés à cette manière de voir.

Mes expériences confirment les faits observés par Schmiedeberg et Koppe, et démontrent qu'il suffit de recourir à des doses élevées de muscarine pour que ce poison produise ses effets toxiques chez les animaux préalablement atropinisés. Plusieurs expériences ont consisté à injecter localement dans les artères de la glande sous-maxillaire (procédé de Haidenhain), une forte dose de muscarine, chez des chats chloralisés, dans les veines desquels une dose de 1 à 5 milligrammes de sulfate d'atropine avait été injectée.

Aussitôt que je suis arrivé à la dose de 10 à 20 centigrammes de muscarine, j'ai vu se produire une forte excrétion salivaire comme si l'animal n'avait pas reçu d'atropine.

En injectant la muscarine dans le bout périphérique d'une branche de l'artère mésentérique, j'ai vu se produire des contractions vermiculaires tétaniformes de l'anse intestinale correspondante, malgré l'atropinisation préalable des animaux en expérience (chats, lapins, coqs, pigeons) ; ce résultat a été moins constant et moins brillant que pour la sécrétion salivaire.

Dans plusieurs expériences, j'ai injecté dans la circulation veineuse de chats, préalablement atropinisés, de très hautes doses de muscarine ; les symptômes salivaires, oculaires, intestinaux, respiratoires, dus à la musca-

rine se sont produits sur un chat; j'ai pu voir deux fois l'effet de la muscarine se montrer successivement, malgré l'injection préalable de sulfate d'atropine dans les veines, s'élevant la seconde fois à la dose de 5 milligrammes; il a fallu recourir à des doses très élevées de muscarine pour obtenir ce résultat.

2 milligrammes de sulfate d'atropine injectés d'abord ont été neutralisés par 76 centigrammes de muscarine.

5 milligrammes de sulfate d'atropine injectés dans la même veine ont suspendu l'action de la muscarine, qui a réapparu à la suite d'une injection de $2^{gr}20$ de muscarine.

Le chat en expérience a reçu en tout et successivement 7 milligrammes de sulfate d'atropine et 3 grammes de muscarine.

Cette expérience a été répétée avec le même succès sur d'autres animaux.

Ces expériences me permettent, continue Prévost, de conclure que l'antagonisme de l'atropine et de la muscarine est mutuel, et qu'il suffit de recourir à des doses élevées de muscarine pour constater l'effet de ce poison chez les animaux préalablement atropinisés, fait que les expérimentateurs ont nié jusqu'à ce jour.

Mais elles ne me permettent pas d'affirmer que la muscarine soit, à haute dose, l'antidote de l'atropine, comme l'atropine est l'antidote de la muscarine, même à faible dose.

Effets thérapeutiques. — On prétend que l'*Agaricus muscarius*, qui est un poison pour nous, est mangé par les peuples du nord comme enivrant à la manière du haschich. Les Ostiaques et les Kamtschadales, d'après Paulet, composeraient avec la fausse orange une liqueur fermentée ayant la propriété de provoquer la gaieté, des hallucinations et le délire de l'ivresse. Les riches en feraient leurs délices et le menu peuple, à qui ce luxe est impossible, s'enivrerait à son tour en buvant, sans plus de dégoût, les urines de ceux qui auraient avalé le précieux nectar.

On a conseillé la muscarine contre les paralysies des membres, de la langue et des muscles du cou, l'épilepsie et la chorée. Une nouvelle expérimentation est nécessaire pour assigner à la muscarine le rang thérapeutique que ses propriétés énergiques doivent lui réserver.

Effets toxiques. — Krambhottz, qui a fait chez plusieurs vertébrés des expériences avec l'*Agaricus muscarius* à doses toxiques, a noté d'abord de l'inquiétude, un tremblement général, la dilatation de la pupille, puis l'obtusion des sens; la difficulté et la lenteur des mouvements respiratoires, une agitation convulsive des muscles du cou et des paupières, un état paralytique remarquable des membres postérieurs sur lequel il a insisté.

Les symptômes de l'empoisonnement par la muscarine sont nombreux, ils

éclatent une ou deux heures, quelquefois plus tard après l'ingestion du principe vénéneux. Les patients éprouvent de l'anxiété, de la soif, des nausées et des vomissements, des douleurs dans les entrailles, des déjections alvines abondantes, fétides, souvent noirâtres et sanguinolentes. Les vomissements peuvent manquer, mais en général ils ont lieu et sont remarquables par leur persistance. En même temps on voit survenir des symptômes beaucoup plus inquiétants et dont la gravité va en s'accentuant, à moins que le végétal toxique n'ait été expulsé assez rapidement, de manière que le principe actif n'ait été porté par absorption dans le sang qu'en minime quantité. Le pouls devient faible, la chaleur diminue, les extrémités se refroidissent considérablement et même deviennent violettes ; la langue, les lèvres deviennent également froides et violettes ; les patients ont des sueurs glaciales et sont dans la prostration. Pendant ce temps, les vomissements et les évacuations persistent, la soif continue d'être intense ; les malades ont de l'indifférence pour ce qui les entoure ; leur vue est affaiblie, ils voient parfois les objets colorés en bleu, parfois aussi ils ont des vertiges. Enfin, la réfrigération, le ralentissement et la petitesse du pouls deviennent de plus en plus considérables, et la mort arrive en général au bout d'un à trois jours, tantôt l'intelligence demeurant intacte, tantôt les idées étant incohérentes ou délirantes. On observe parfois des convulsions.

Lorsque les patients ne succombent pas, ils ont une convalescence longue et pénible qui peut durer des jours et même des mois, et qui est marquée par de la faiblesse, de la pâleur, des troubles digestifs.

Lésions anatomiques. — La rigidité cadavérique très prononcée dans les premières heures qui suivent la mort est remplacée ensuite par un relâchement complet qui paraît s'établir plus rapidement que d'ordinaire. Le corps présente souvent des taches bleuâtres ou violacées, le ventre est tantôt contracté, tantôt ballonné par des gaz fétides qui distendent l'estomac et l'intestin. La production de ces gaz a surtout lieu lorsque l'empoisonnement est la suite de l'ingestion de la fausse orange.

Les muqueuses de ces organes présentent des taches livides, violacées, des arborisations, des corrosions et même des plaques gangréneuses. La rate et la face sont souvent engorgées. Les poumons sont congestionnés. Les cavités droites du cœur, ainsi que les gros troncs veineux sont remplis d'un sang noir demi-fluide ou contenant des caillots gélatiniformes. Les méninges sont également congestionnées et la substance cérébrale est comme sablée et pointillée. On a noté des taches inflammatoires et gangréneuses sur les méninges et la plupart des séreuses, sur la plèvre, le péritoine, dans l'anse, la vessie, l'utérus et même sur le fœtus que cet organe contenait.

Observation d'empoisonnement multiple par la fausse orange, due au Dr Vadrot. — Plusieurs soldats français mangèrent, à deux lieues de Pololsk, en Russie, des champignons que l'on croit être de la fausse orange. Quatre d'entre eux ayant refusé le traitement auquel furent soumis leurs camarades, éprouvèrent les accidents suivants : anxiété, suffocation, soif ardente, tranchées très intenses; pouls petit, irrégulier; sueurs froides générales ; altération des traits; teinte violacée du nez et des lèvres, tremblement général; météorisme abdominal; déjections fécales très fétides; assoupissements; couleur livide des extrémités; délire jusqu'aux derniers moments. L'un d'eux succomba quelques heures après son entrée à l'hôpital, et les autres dans la nuit.

Autopsie. — Chez le premier malade, évacuation de matières muqueuses, verdâtres, noirâtres; abdomen météorisé; l'estomac et les intestins, distendus par des gaz fétides, offrent, à leur surface interne des points gangréneux, avec trace d'inflammation; un peu de liquide noirâtre dans l'estomac; muqueuse de l'intestin grêle détruite en quelques points. Chez le deuxième, on trouve à peu près les mêmes altérations, le foie prodigieusement gonflé, la vésicule remplie de bile épaisse, de couleur foncée. Chez le troisième et le quatrième, mêmes altérations que chez le premier, mais plus marquées; larges taches gangréneuses dans l'estomac et dans les intestins.

Traitement. — Au début, il est de toute nécessité d'empêcher l'absorption de la substance toxique. Il faut recourir à l'ipécacuhana ou au tartre stibié. Après les vomitifs, les purgatifs occupent le premier rang pour hâter l'élimination du poison. D'après les expériences de Schmiedeberg, Koppe et Prévost, l'atropine serait un antagoniste de la muscarine; il faut avoir recours à ce corps et l'administrer soit à l'intérieur soit en injections sous-cutanées. Si la peau est froide, s'il y a de la stupeur, on doit prescrire les alcooliques qui ont pour double effet de relever l'organisme et de favoriser par leur action diurétique l'élimination du principe toxique qui a pénétré dans la profondeur de l'organisme. Toutefois, pour que les alcooliques soient réellement utiles, il faut que l'estomac ne renferme plus de poison, sans quoi ces liquides en favoriseraient l'absorption. Le café peut être très utile.

Il faut bien se garder de faire ingérer du vinaigre ou de l'eau salée, car ces liquides dissolvent le poison sans le neutraliser et le rendent très facilement absorbable.

Recherche du poison. — La méthode de Stass peut être employée ; malheureusement, lorsqu'il s'agit de déterminer la nature du poison isolé, on se voit arrêté par un obstacle presque insurmontable, la chimie se trouvant encore dans l'impossibilité de caractériser d'une manière nette et précise la muscarine.

MYOCTONINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La myoctonine est l'une des deux substances extraites de l'*Aconitum lycoctonum* par Dragendorff et Spoh. C'est un corps amorphe jaune qui a pour formule $C^{27}H^{30}Az^{2}O^{3}$. Soumis à l'action de la chaleur, il fond à 143°5-144° c. Peu soluble dans l'eau, beaucoup plus soluble dans l'eau acidulée, il est soluble en toutes proportions dans le sulfure de carbone, l'alcool absolu, le chloroforme, la benzine.

L'éther et l'essence légère de pétrole n'en dissolvent que des traces. Sa saveur est amère. Cet alcaloïde forme des sels avec les acides.

Effets physiologiques et toxiques. — La myoctonine est un puissant poison, dont l'action ressemble à celle du curare. L'injection de 75 milligrammes de nitrate produit sur un chat des symptômes toxiques distincts. La dose de 1 décigramme détermine la mort en vingt ou trente minutes. La lycoctonine et la lycaconine, produits de la décomposition de la lycaconitine et de la myoctonine, ont une action physiologique qui rappelle celle des alcaloïdes primitifs, mais d'une moindre puissance.

NAPHTYLAMINES.

On connaît aujourd'hui deux naphtylamines.

La naphtylamine *A*, découverte par Zinin en 1850 et dénommée naphtalidane, naphtalidine, amidonaphtaline. Elle a été étudiée par Laurent, Béchamp, Roussin, Schiff, Perkin et Church, Griess, Klobukowski, Landshorff, Rother, Streiff, etc.

La naphtylamine *B*, découverte par Liebermann et Scheiding, a fait l'objet de nombreuses études de la part de OEhler, Merz et Weith, Benz, Hautzsch, Cosiner, etc.

NAPHTYLAMINE *A*.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle cristallise en aiguilles incolores fines, soyeuses et aplaties, prenant rapidement, au contact de l'air, une belle teinte violette. Elle répand une odeur forte, tenace, désagréable. Exposée à la chaleur, elle fond à 50° et bout vers 300° sans subir d'altération; elle est à peine soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et l'éther. A l'abri de l'air et de la lumière, elle se conserve indéfiniment.

Soumise à l'influence des agents oxydants, ainsi que ses sels, elle donne lieu à une réaction caractéristique. Le perchlorure de fer, le nitrate d'argent, le bichlorure d'or et en général tous les corps oxydants, les uns immédiate-

ment, les autres au bout de quelque temps, déterminent la formation d'un précipité de couleur azurée, passant bientôt au pourpre.

Chauffée avec le nitrate de mercure ou le chlorure d'étain, il y a formation de matières colorantes rouges qui ont été utilisées dans l'industrie. En la traitant par l'oxyde de plomb, on obtient une petite quantité d'azonaphtaline.

Le chlore la transforme en chlorhydrate et en matières résineuses.

L'acide nitrique nitreux la convertit en azodinaphtylamine et l'acide cyanique en naphtylurée. Elle s'unit aux acides pour former des sels.

L'*azotate* se dépose en petites paillettes brillantes.

Le *bromhydrate* est en cristaux peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. Il se prépare en décomposant par le bromure de baryum une solution alcoolique concentrée de sulfate de naphtylamine.

Le *chlorhydrate* cristallise en fines aiguilles soyeuses, solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther. Il se colore rapidement à l'air et se sublime partiellement lorsqu'on le soumet à une chaleur modérée.

Le *sulfate* est cristallisé; on l'obtient en faisant dissoudre à une légère chaleur la base dans l'acide sulfurique concentré.

Préparation. — Il existe plusieurs procédés de préparation. Nous donnons les plus connus et les plus généralement employés.

Procédé de Zinin. — On met la nitronaphtaline dans 10 parties d'alcool concentré, on ajoute de l'ammoniaque et de l'hydrogène sulfuré, jusqu'à ce que tout le corps nitré soit dissous; après vingt-quatre heures, on chasse l'alcool, et le liquide se sépare en deux couches : l'inférieure est de la naphtylamine, et la supérieure une solution de ce corps dans l'alcool faible. On transforme le tout en sulfate, qu'on purifie par plusieurs cristallisations dans l'eau; on met la base en liberté par l'ammoniaque.

Procédé Béchamp. — On traite dans une cornue un mélange de 2 parties de nitronaphtaline et de 3 parties de limaille de fer par une quantité d'acide acétique ordinaire, suffisante pour immerger le tout; on chauffe, et la réaction commence dès que le corps nitré entre en fusion; il faut alors enlever le feu, car l'action est très énergique.

Lorsque cette dernière est terminée, on distille au bain de sable et on recueille ce qui passe vers 300°. On fractionne de nouveau le produit obtenu.

Suivant Schützenberger et Willm, l'acétate ferreux détermine, en outre, la formation d'une autre base, la *phtalamine*, dont le sulfate est plus soluble que celui de la naphtylamine.

On a proposé de modifier le procédé Béchamp ainsi qu'il suit :

On fond dans une capsule 3 parties de nitronaphtaline, on y mêle intimement 2 parties seulement de limaille en fer, puis on ajoute 2 parties d'acide

acétique concentré. Lorque la réaction, qui est très vive, est terminée, on additionne la masse de 1 partie 1/2 de chaux vive et on distille à la cornue. La base est rectifiée dans un courant d'hydrogène. Il faut employer de la chaux vive, car la chaux éteinte régénère en partie la naphtaline. (Wildes.)

Procédé Romsen. — On place, dans un ballon, 1 partie de nitronaphtaline, 6 parties d'acide chlorhydrique du commerce et une quantité de limaille d'étain telle que le métal atteigne la surface du liquide; le ballon, qui ne doit être rempli qu'à moitié, est chauffé au bain-marie et agité de temps en temps. Dès que l'action commence, elle est énergique, la nitrobenzine disparaît et la liqueur devient limpide; on la verse dans de l'acide chlorhydrique, et il se dépose par le refroidissement une bouillie cristalline, qu'on fait égoutter et que l'on comprime énergiquement. Le chlorhydrate ainsi obtenu est desséché et dissous dans l'eau ; la dissolution est traitée par l'hydrogène sulfuré et filtrée bouillante sur un filtre mouillé, pour retenir quelques traces de matières résineuses.

Procédé industriel. — On opère dans des appareils semblables à ceux qui servent à réduire la nitrobenzine; on n'emploie pas d'appareil à condensation, la naphtylamine étant difficilement entraînée par la vapeur d'eau. On chauffe 1 partie de nitronaphtaline, vers 80-90°, avec la moitié de son poids d'eau, on ajoute successivement 1 partie de limaille de fer et 1/2 partie d'acide chlorhydrique. La réduction effectuée, on ajoute la quantité de chaux nécessaire pour saturer les acides. Le produit brut est étendu sur des plaques de tôle, qu'on introduit dans des fours spéciaux, où la distillation est favorisée par un courant de vapeur d'eau surchauffée.

La naphtylamine prend encore naissance dans diverses réactions chimiques :

1° Lorsqu'on chauffe l'α-naphtol avec l'acétamide; elle est alors accompagnée de beaucoup d'acétonaphtalide ;

2° Lorsqu'on traite par la potasse alcoolique ou par l'amalgame le sodium, la nitronaphtaline ou l'acide nitro-α-naphtaline-sulfonique.

NAPHTYLAMINE *B*.

Elle cristallise en lamelles incolores, brillantes, fusibles, à 112°, bouillant à 294°; elle ne possède par l'odeur de la naphtylamine ordinaire et ses réactions sont différentes. Elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther ; ses solutions possèdent une fluorescence bleue caractéristique.

Avec les oxydants, comme le perchlorure de fer, l'acide chromique, le chlorure de chaux, l'alcool contenant de l'acide nitreux, elle ne donne pas les colorations si nettes de son isomère.

Lorsqu'on dirige un courant d'acide azoteux dans un mélange de β-naphty-

lamine, d'acide sulfurique et d'eau, et qu'on ajoute de l'alcool éthéré à la solution, il se précipite de fines aiguilles jaunes de diazonaphtaline ; ce dernier, décomposé par l'eau bouillante, fournit le β-naphtol fusible à 122°. (Palm.)

Bouillie avec de l'acide formique, d'une densité de 1.2, elle se transforme en *formyl-β-naphtalide* fusible à 120° ; avec le chlorure de benzoyle, en *benzoyl-β-naphtalide* fusible à 141-143°. Fondue avec l'acide chloracétique, le produit de la réaction, repris par l'acide chlorhydrique dilué, laisse un résidu qui cristallise dans l'alcool en lamelles brillantes, fusibles à 70°, constituant le *glycol-β-naphtalide*, etc.

Elle se combine avec les acides pour former des sels cristallisables, précipitables par l'ammoniaque.

L'*azotate* est en lamelles incolores, relativement peu solubles dans l'eau froide.

Le *chlorhydrate* forme également des lamelles incolores qui sont peu solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le *picrate* cristallise en longues aiguilles jaunes très solubles dans l'alcool, fondant vers 159° en se décomposant.

Le *sulfate* se présente sous forme de lamelles incolores peu solubles dans l'eau froide.

Préparation. — Elle a été préparée par Liebermann et Scheiding en réduisant par l'étain et l'acide chlorhydrique l'α-bromo-β-nitronaphtaline de Liebermann, fusible à 131-132°.

On l'a ensuite obtenue :

1° Au moyen du β-naphtol avec l'ammoniaque (La Badische), ou avec le chlorure de zinc ammoniacal (Merz et Weith) ;

2° En chauffant à 200°, pendant vingt-quatre heures, le β-naphtalate de sodium avec le chlorure de zinc ammoniacal. (OEhler.)

D'après Benz, on obtient un bon rendement lorsqu'on ajoute au β-naphtol quatre fois son poids de chlorure de calcium ammoniacal, et qu'on chauffe le mélange, d'abord pendant deux heures à 230-250°, puis pendant six heures à 270-280°. Le rendement est de 80 p. c. du naphtol employé, indépendamment de 14 p. c. de dinaphtylamine.

Pour purifier la base, on reprend le produit brut de la réaction par l'eau acidulée bouillante, qui dissout la base et le naphtol ; on précipite par la soude, on chauffe et on fait cristalliser le résidu insoluble dans la benzine bouillante.

La β-naphtylamine se rencontre, en petites quantités, parmi les produits secondaires de la réduction de la nitronaphtaline. C'est elle qui donne une

fluorescence bleue aux eaux mères du chlorhydrate de naphtylamine préparé industriellement.

NARCÉINE.

La narcéine a été découverte par Pelletier; elle a été particulièrement étudiée au point de vue chimique par Anderson, Boudet, Bouchardat, Couerbe, Hesse, Roberston, etc.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle cristallise en aiguilles soyeuses, allongées et prismatiques, qui forment une masse volumineuse et légère. Les cristaux peuvent être obtenus facilement à l'état d'une grande blancheur. Ils sont inodores. Leur saveur est amère et styptique.

La narcéine est insoluble dans l'éther; elle est soluble dans l'eau froide en petite quantité. Sa solubilité augmente dans ce liquide avec la température; elle est parfaitement soluble dans l'eau bouillante. Elle est très soluble dans l'alcool.

Suivant Bouchardat et Boudet, les dissolutions de narcéine dévient à gauche le plan de polarisation des rayons lumineux. D'après Hesse, la narcéine est inactive, aussi bien en solution neutre qu'en solution acide.

Elle est plus facilement soluble dans les solutions aqueuses de potasse et de soude et dans l'ammoniaque que dans l'eau pure; mais, par addition d'une grande quantité de potasse, elle précipite sous forme d'un liquide huileux qui ne se concrète qu'au bout d'assez longtemps.

Soumise à l'action de la chaleur, la narcéine fond à 92° environ. Elle se prend par le refroidissement en une masse translucide, d'aspect cristallin. Elle jaunit à 110° et, si on continue à élever la température, elle se décompose. Lorsqu'on la chauffe avec de l'eau à 150°, elle noircit; il y a formation de matières goudronneuses et de traces de triméthylamine.

Les acides minéraux concentrés agissent avec beaucoup d'énergie sur la narcéine et l'altèrent profondément.

L'acide azotique concentré la décompose à froid en produisant de l'acide oxalique. Lorsqu'on la fait bouillir avec le même acide étendu, la liqueur se colore en jaune, et si l'on sature la solution par la potasse, on perçoit l'odeur d'un alcali volatil.

D'après Pelletier, l'acide chlorhydrique, étendu d'un tiers de son poids d'eau mélangé avec de la narcéine, développe immédiatement une couleur bleu d'azur plus ou moins foncée. Selon Andérson, l'acide chlorhydrique dissout cette base sans l'altérer et ne produit point la teinte bleue lorsqu'elle est convenablement purifiée.

L'acide sulfurique concentré dissout la narcéine en donnant au bout d'un

temps plus ou moins long, quelquefois vingt-quatre heures, une couleur rouge intense que la chaleur fait passer au vert.

Si l'on verse de l'acide sulfurique dilué sur une trace de narcéine placée dans une capsule de porcelaine, on n'observe tout d'abord aucun changement; mais si l'on chauffe le mélange au bain-marie, l'acide se concentre et, à un moment donné, on voit apparaître une magnifique coloration rouge, qui passe au rouge cerise si l'action de la chaleur est continuée pendant longtemps. Si, dans ce liquide refroidi, on introduit une trace d'acide azotique ou d'une solution d'azotite de potassium, on voit apparaître des bandes d'un beau violet.

Lorsqu'on chauffe la narcéine avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré et une trace de phénol, on développe une magnifique coloration rouge, quand la quantité d'alcaloïde n'est pas trop faible.

L'évaporation de l'acide sulfurique dilué donne une faible coloration rouge même avec 15/100 de milligramme de narcéine. Cette coloration ressemble à celle que donne, dans les mêmes conditions, l'andromédotoxine; mais tandis que cette dernière matière, évaporée avec de l'acide phosphorique à 25 p. c. et un peu d'acide chlorhydrique dilué, donne également une coloration rouge, la narcéine reste incolore quand on l'évapore avec ces acides.

Oxydée par l'acide chromique, elle donne du gaz carbonique, de la méthylamine et de l'acide himipinique.

Le chlorure ferrique donne beaucoup d'acide himipinique, tandis que l'oxydation avec le permanganate de potasse ou le bioxyde de manganèse et l'acide sulfurique n'en donne que très peu.

Avec la lessive de potasse, elle donne à chaud de l'ammoniaque, de la diméthylamine et de la triméthylamine, et une petite quantité d'un acide qui fond à 210° en se décomposant légèrement.

L'hydrogène naissant produit par le zinc et l'acide chlorhydrique forme une petite quantité d'une base amorphe, soluble dans l'eau.

Le chlore et le brome exercent sur la narcéine une action complexe.

L'iode se combine à la narcéine en produisant un composé bleu foncé, mais cette réaction n'est pas constante. Un excès d'acide donne une teinte brune; par addition d'ammoniaque, on peut faire apparaître la teinte bleue, mais un excès d'ammoniaque fait disparaître toute coloration. Il suffit parfois de 1/100 de milligramme pour obtenir la réaction avec l'eau iodée.

La narcéine traitée par l'eau chlorée et un alcali prend une couleur rouge sang qui disparaît par la chaleur ou par une addition d'ammoniaque. Avec la narcéine, les acides dilués donnent des sels qui sont difficilement cristallisables.

L'*azotate* est cristallisé; il est peu soluble dans l'eau froide.

Le *chlorhydrate* séché à 100° est anhydre. Il se présente tantôt en aiguilles groupées concentriquement, tantôt en prismes courts et irréguliers. Il est très facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool. La solution de ce sel précipite par le sublimé. Le précipité, d'abord huileux, devient cristallisé à la longue.

Le *chloroplatinate* se présente sous la forme d'une poudre cristalline ou même de petits cristaux prismatiques.

Le *sulfate* de narcéine cristallise en aiguilles groupées en faisceaux; il est assez peu soluble dans l'eau froide, fort soluble dans l'eau bouillante.

Préparation. — Procédé Pelletier. — Pelletier a obtenu la narcéine de la manière suivante : 1 kilogramme d'opium de Smyrne a été traité par l'eau froide. Les liqueurs filtrées furent soumises à une évaporation ménagée, afin d'obtenir un extrait solide. Cet extrait, repris par l'eau, abandonne la narcotine; en solution restent la morphine et d'autres principes de l'opium. La liqueur fut légèrement sursaturée par l'ammoniaque, cette base étant ajoutée en petite quantité. On porte à l'ébullition pour chasser l'excès d'ammoniaque, et par refroidissement la morphine cristallise.

La morphine étant séparée, la liqueur est réduite à moitié de son volume, filtrée et précipitée par addition d'eau de baryte, ce qui amène la séparation de l'acide méconique.

L'excès de baryte fut séparé par le carbonate d'ammoniaque et le liquide évaporé à consistance sirupeuse. La solution, abandonnée pendant plusieurs jours dans un lieu frais, se prit en une masse entremêlée de cristaux. Ces cristaux, repris par de l'alcool à 40° bouillant, lui cédèrent la narcéine.

Les liqueurs alcooliques furent réduites à un faible volume et la narcéine s'y déposa cristallisée.

Cette narcéine étant mélangée de méconine, on enlève cette dernière au moyen de l'éther.

Procédé Anderson. — Anderson prépare la narcéine avec les eaux mères de la préparation de la morphine par le procédé Gregory et Roberson.

Ces eaux mères, additionnées d'ammoniaque, laissent précipiter la narcotine, la thébaïne et des matières résineuses.

La narcéine reste en solution. La liqueur qui la renferme est précipitée par l'acétate de plomb, le précipité est séparé par filtration; une addition d'acide sulfurique en quantité suffisante permet de séparer l'excès de plomb; la liqueur est alors neutralisée et évaporée jusqu'à formation d'une pellicule.

Pendant le refroidissement, il se sépare une substance cristalline dont la quantité augmente en attendant davantage.

Au bout de quelques jours, on jette le dépôt sur une toile, on le lave à l'eau froide, puis on le fait bouillir avec une assez grande quantité d'eau. La solution aqueuse précipite par refroidissement des cristaux soyeux de narcéine.

Cette narcéine n'est pas toujours pure, elle peut contenir du sulfate de chaux : on se débarrasse de cette impureté en reprenant les cristaux par l'alcool qui dissout la narcéine seule. Une purification avec le noir animal et une nouvelle dissolution dans l'eau donnent la narcéine à l'état de pureté.

Action physiologique. — Au début de sa découverte, la narcéine a été jugée comme une substance complètement inerte. Magendie, dans son formulaire pour l'emploi des médicaments nouveaux, a déclaré qu'injectée plusieurs fois à la dose de 2 grains dans la veine jugulaire de chiens, elle lui a paru sans activité appréciable. Orfila a formulé un semblable jugement dans son traité de toxicologie : « La narcéine, dit-il, ne paraît pas douée de propriétés vénéneuses, car j'ai injecté impunément dans la veine jugulaire de chiens de moyenne taille 4 grains de narcéine dissoute dans l'eau, ainsi qu'une pareille dose en dissolution dans de l'acide sulfurique très étendu.

Après de tels résultats publiés par des expérimentateurs d'une autorité aussi considérable, tous les traités de thérapeutique et de matière médicale ont répété que la narcéine ne jouissait d'aucune action sur l'économie animale.

Cependant, rien n'est moins fondé que ce jugement, qui tient au défaut de soin des expérimentateurs, négligeant trop souvent de s'assurer de la pureté du produit qu'ils ont choisi pour leurs études.

Les propriétés physiologiques de la narcéine n'ont pas échappé à tous les observateurs. Leconte, ancien préparateur de Magendie, a lu, en 1852, à la Société de biologie, le récit d'une expérience faite sur un chien de forte taille, laquelle ne laisse aucun doute sur la réalité de l'action hypnotique de cette substance. A la suite de l'injection dans la veine jugulaire de 10 centigrammes de narcéine dissous dans 10 grammes d'eau distillée, l'animal avait été pris d'un sommeil calme avec ronflement. Comme conclusions aux observations qu'il a faites, Leconte fait remarquer que la narcéine est loin d'influencer le cerveau de la même manière que les autres alcaloïdes de l'opium. Les animaux, sous son influence, conservent une grande partie d'intelligence; il ajoute qu'elle agit sur la moelle vers la région lombaire; les membres antérieurs ne perdent ni leur sensibilité, ni leur motilité, tandis que dans les membres postérieurs, ces facultés diminuent notablement.

Cl. Bernard a fait avec la narcéine, sur les animaux, de nombreuses

expériences. La narcéine, dit-il, est la substance la plus sommifère de l'opium; à doses égales avec la narcéine, les animaux sont beaucoup plus profondément endormis qu'avec la codéine, mais ils ne sont pourtant pas abrutis par un sommeil de plomb comme avec la morphine. Leurs nerfs de sensibilité, quoique émoussés, ne sont pas frappés d'une paralysie très appréciable et les animaux manifestent assez vite les sensations douloureuses à la suite du pincement des extrémités. Mais ce qui caractérise plus particulièrement le sommeil narcéitique, c'est le calme profond et l'absence de l'excitabilité au bruit que nous avons remarquée dans la morphine et au summum d'intensité dans la codéine. Au réveil, les animaux endormis par la narcéine reviennent très vite à leur état naturel. Ils ne présentent qu'à beaucoup moindre degré la faiblesse du train postérieur et l'effarement, et en cela le réveil de la narcéine se rapproche de celui de la codéine.

On le voit, le sommeil produit par la narcéine participe en même temps de la nature du sommeil de la morphine et de la codéine, et cependant il en diffère par certains côtés. Ce sommeil se prolonge pendant plusieurs heures. La narcéine occupe, suivant Cl. Bernard, le quatrième rang dans l'ordre des effets toxiques des alcaloïdes de l'opium qu'il a étudiés. Suivant Ozanam, elle porterait spécialement son action sur la portion lombaire de la moelle.

Après les expériences faites sur les animaux et la publication des résultats obtenus par Cl. Bernard, divers médecins, parmi lesquels il convient de citer Debout, Behier, Laborde, Liné, Rabuteau, Brown-Séquard, Petrini, etc., ont essayé la narcéine sur l'homme et constaté à des degrés divers les propriétés de cet agent thérapeutique. Debout a étudié sur lui-même les effets de la narcéine. Voici le résumé de ses observations.

A la dose journalière de 7 centigrammes, prise en deux fois, matin et soir, les modifications du côté de l'appareil digestif furent peu prononcées; pas d'augmentation de la soif, pas de dégoût pour les aliments, seulement un peu moins d'appétit; les digestions bonnes. Le seul inconvénient qui en résulta fut une constipation assez opiniâtre pendant la durée de l'expérimentation, seul effet de la narcéine qui lui soit commun avec la morphine. Cette absence d'agression sur l'estomac est d'autant plus remarquable à noter, dit Debout, que je ne puis faire usage d'extrait d'opium à la même dose sans éprouver de la gastralgie; pour échapper à cet effet, il faut que j'use d'une correctif, tandis qu'avec la narcéine, il ne s'est manifesté rien de semblable.

L'action de cet alcaloïde, ajoute le savant praticien, ne nous a pas paru plus prononcée sur les appareils des sécrétions. Cependant, en prenant 7 centigrammes en une seule fois, il nous est arrivé de voir survenir de la parésie

de la vessie : l'émission de l'urine tardait à se faire malgré l'intensité du besoin ressenti. La difficulté de l'excrétion de l'urine doit être rapportée à l'action que la narcéine exerce sur la partie inférieure de la moelle.

Les phénomènes que nous avons notés du côté de l'encéphale sont dignes d'être remarqués. Aucun trouble de la sensibilité générale ni spéciale, pas de prurit cutané comme après l'administration de la morphine; pas de trouble de la vision, pas de tintements d'oreilles. Tout semble se borner, du moins aux doses que nous avons employées, à une influence sommifère. Au réveil, l'intelligence est nette et non seulement l'influence de la dose prise la veille au soir a disparu, mais une nouvelle dose ingérée le matin ne nuit pas au travail de la journée.

Debout tire de son expérimentation les conclusions suivantes :

Les propriétés calmantes et hypnotiques de la narcéine sont supérieures à celles de la codéine, elles égalent presque celles de la morphine.

La narcéine présente sur cette dernière l'avantage d'agir sans congestionner le cerveau, de sorte que le sommeil est plus léger; en outre, il n'est jamais accompagné de rêves pénibles.

L'action de la narcéine sur l'appareil digestif nous a paru moins énergique que celle de la morphine; les vomissements sont moins fréquents, la constipation moins intense.

Les auteurs qui ont suivi Debout dans l'étude de l'action de la narcéine ont précisé les propriétés annoncées. Schroff, de Vienne, n'a pas pu, dans ses expériences, se convaincre de l'action hypnotique de cette base.

La vérité, dit le Dr Rabuteau, se trouve dans ces extrêmes. S'il est démontré, comme on peut s'en assurer facilement en répétant certaines expériences de Cl. Bernard, que la narcéine est plus soporifique chez les chiens que la morphine, il est certain qu'elle l'est beaucoup moins chez l'homme, et que la morphine l'emporte sur elle sous ce rapport. Prise aux doses de 10 à 20 centigrammes par l'homme à l'état de veille, elle ne détermine guère le besoin de dormir; mais chez les malades qui sont dans le décubitus dorsal, on voit survenir un sommeil prolongé. La narcéine remplace alors avantageusement la morphine ou l'extrait gommeux d'opium; elle produit un sommeil calme et réparateur, suivi d'un réveil éminemment physiologique, après lequel on n'éprouve aucun de ces troubles que détermine la morphine, tels que lassitude, perte d'appétit. Des femmes souffrantes et atteintes d'insomnie se trouvaient si bien du médicament, qu'elles employaient les expressions les plus imagées pour témoigner leur satisfaction.

D'après Rabuteau, Brown-Séquard a observé un grand nombre de fois, en Amérique, les effets hypnotiques de la narcéine, qu'il a administrée jusqu'à

la dose de 25 centigrammes par jour. Il a constamment remarqué ce sommeil calme et réparateur déjà indiqué, mais moins profond que celui de la morphine donnée à des doses vingt fois moindre. La narcéine est donc soporifique chez l'homme, mais beaucoup moins que chez les animaux.

Non seulement la narcéine est hypnotique, mais elle est analgésique et anexosmotique.

Rabuteau rapporte que chez une femme de vingt-six ans, atteinte d'un épithéliome du col de l'utérus, et souffrant de douleurs atroces qui la privaient de tout sommeil, on badigeonnait avec du laudanum l'hypogastre, les cuisses qui en étaient toutes jaunes, on injectait même dans le rectum une petite quantité de ce même liquide, et que ces moyens demeuraient infructueux. On fit alors, dans le vagin, une injection de 50 c. c. d'une solution de chlorhydrate de narcéine au 5/100. Une heure après, la douleur avait disparu, la malade passa la nuit dans un sommeil complet. Les douleurs revinrent malheureusement au bout de trente-six heures ; il fallait d'ailleurs s'attendre à leur retour ; mais la narcéine les fit disparaître de nouveau.

Les propriétés analgésiques de la narcéine avaient déjà été reconnues par Béhier, qui avait employé le chlorhydrate de cette base en injections sous-cutanées, et elles ont reçu naguère une sanction nouvelle dans des expériences faites par Petrini : des sciatiques, des douleurs névralgiques de diverses natures ont été soulagées et parfois guéries par la narcéine, qui s'est montrée quelquefois supérieure à la morphine. Le même auteur assigne encore à la narcéine des propriétés antiémétiques supérieures à celles du chlorhydrate de morphine.

Cette précieuse substance arrête également la diarrhée. Non seulement la muqueuse intestinale secrète moins sous l'influence de la narcéine, mais les muqueuses buccale, pituitaire, et la conjonctive même, subissent une sorte de dessiccation ; la soif augmente comme sous l'influence de la morphine. Alors il faut des doses assez fortes (celle de 10 à 20 centigrammes), et encore la diarrhée n'est pas aussi bien arrêtée que par la morphine ou par l'opium. Toutefois, la narcéine doit être préférée à ces dernières substances chez ceux dont l'appétit est troublé ou qui ont des vomissements, comme chez les phthisiques que Rabuteau a pu soulager ainsi d'une manière évidente. La narcéine est un diminutif de la morphine, mais elle n'en présente pas les inconvénients. En effet, elle ne détermine ni nausées ni vomissements ; elle fait même disparaître ces accidents.

D'après Petrini, même à dose minime (5 milligrammes), le chorhydrate de narcéine, injecté sous la peau, produit une élévation de la température, augmente la fréquence du pouls et détermine un abaissement de la tension arté-

rielle ; mais ces effets ne sont que passagers. Ils n'existent plus une heure après l'injection de la dose indiquée. De plus, on ne les observe pas après l'absorption de cette substance par la voie gastro-intestinale. Cette différence d'action se conçoit d'ailleurs. En effet, lorsqu'elle a été injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané, elle passe rapidement dans le torrent circulatoire et produit par sa présence subite une sorte de révolte de l'organisme, une surexcitation que l'on signale après l'ingestion de l'alcool et de divers alcaloïdes sans qu'elle puisse caractériser ces derniers en aucune façon. Puis, à cette première action succède celle qui résulte des propriétés réellement physiologiques de la narcéine, telle qu'on l'observe après l'ingestion de cette substance dans le tube digestif.

La narcéine ne contracte pas ou ne contracte que très peu la pupille. Leconte, comme on l'a vu, a annoncé que la narcéine diminuait notablement l'excrétion urinaire. Le fait a été confirmé par le Dr Liné et par J. Harley, qui a vu, en outre, les *tubuli* des reins engorgés de cristaux de narcéine, ce qui permet d'accorder à cette substance la diminution de la diurèse aqueuse et de prévoir la possibilité d'une irritation des glandes uropoïétiques, autrement dit, d'une néphrite catarrhale consécutivement à l'administration de doses excessives de narcéine. Rabuteau nie le fait en affirmant que, prise aux doses de 5 à 20 centigrammes, elle n'a jamais produit l'effet qu'on lui attribue.

Effets thérapeutiques. — Par son innocuité pour ainsi dire absolue, par son action hypnotique spéciale qui n'entraîne soit pendant le sommeil, soit à sa suite, ni les inconvénients et parfois les accidents de la morphine, ni les dangers méconnus de la codéine, la narcéine pure mérite une place à part dans le cadre des alcaloïdes médicamenteux de l'opium, malgré sa rareté et son prix élevé. Grâce à ses propriétés sommifères particulières, grâce à son action bienfaisante et parfois remarquable dans un grand nombre d'affections, elle constitue un agent de beaucoup de valeur et peut rendre les plus grands services. Elle a été employée avec les plus grands succès dans une foule de cas que nous allons passer en revue.

Bronchite, toux, catarrhe. — L'action hypnotique et calmante de la narcéine a été primitivement dirigée contre la bronchite et la toux des phthisiques. Affecté d'une bronchite chronique des plus tenaces, dit Debout, avec toux incessante et expectoration abondante, j'ai observé que, sous l'influence de la narcéine, la toux a cédé rapidement et l'expectoration n'a pas seulement diminué, mais elle a encore été modifiée dans ses caractères. Behier, qui a administré la narcéine à un grand nombre de phthisiques, déclare que son efficacité est remarquable pour calmer la toux et diminuer l'expectoration

chez les tuberculeux ; il la préfère à la morphine, parce que chez ce genre de malades, elle ne cause d'ordinaire aucun trouble du côté de la tête; qu'elle ne détermine aucun malaise au réveil, aucune sensation pénible du côté du tube digestif, aucune tendance à la syncope.

Le Dr Laborde n'a eu qu'à se louer de son usage chez les enfants.

Brown-Séquard a eu l'occasion d'employer la narcéine dans le courant de l'hiver dernier et il en a obenu les meilleurs résultats. Cette substance réussit admirablement dans tous les cas de toux avec hypersécrétion bronchique, soit aiguë, soit chronique; non seulement elle calme la toux, mais elle procure un sommeil bienfaisant. Lui-même a eu recours à ce médicament, et il a pris sans le moindre inconvénient jusqu'à la dose énorme de 1gr25 par jour.

D'Arsonval cite un cas personnel de guérison rapide et complet de bronchite par l'emploi de la narcéine prise à la dose de 50 centigrammes par jour.

Colique. — Liné cite un cas de colique de plomb très grave où l'emploi de la narcéine produisit un effet sédatif remarquable. Cet effet n'est que passager et, dans ce cas, pour soutenir l'action du médicament, il faut progressivement augmenter les doses.

Coqueluche. — Selon Laborde, l'action simultanément hypnotique et sédative de la narcéine peut être mise à profit contre la coqueluche, affection tenace dont les manifestations nocturnes troublent plus ou moins le repos et le sommeil des enfants et apportent de profondes perturbations dans l'organisme. Ses observations et celles d'un grand nombre de praticiens ne permettent pas de mettre en doute la réalité de son heureuse influence dans le traitement de cette maladie.

Les résultats obtenus doivent encourager à répandre l'usage de ce produit bienfaisant.

Douleurs. — L'usage de la narcéine est indiqué dans toutes les affections où le symptôme douleur est observé, telles que : affections articulaires, phlegmons, lésions oculaires (iritis, kératite, etc.), orchite, épididymite blennorragique, cystite, cirrhose du foie, dans les blessures ou après les opérations douloureuses. Dans tous les cas, selon Eulenburg, la narcéine diminue rapidement la douleur et produit souvent un sommeil de quatre, cinq et même neuf heures, sommeil doux, tranquille, non interrompu et d'un réveil paisible.

Incontinence d'urine. — L'anurie que produit l'injection de la narcéine a été mise à profit par le Dr Cazin, qui a publié les deux observations suivantes :

« Ayant, il y a quelques mois, à donner mes soins à un garçon de six ans affecté d'une incontinence d'urine, je fis administrer, tous les soirs, d'abord

une cuillerée à café du sirop de Debout. Aucun effet produit; au bout de quatre jours, une cuillerée à potage répondant à 1 centigramme de narcéine; cette nuit, il n'y eut pas d'incontinence. Le soir suivant, même prescription; il y eut une légère émission d'urine. Le traitement fut continué pendant dix jours; toutes les nuits furent bonnes. Je fis cesser le traitement; au bout de trois jours, il se montra de nouveau une légère incontinence. Je fis reprendre le traitement pendant huit jours. Dès ce moment, aucun accident de même nature ne se reproduisit. Le seul inconvénient avait été un peu de dysurie pendant le jour. »

Le même mode de traitement a été mis en usage chez un autre enfant jumeau un peu délicat, affecté d'incontinence depuis quinze jours. En quinze jours, la guérison fut complète.

Névralgie. — Delirium tremens. — Les injections sous-cutanées de narcéine triomphent rapidement des névralgies anciennes. Elles sont encore employées avec un avantage très réel contre les névralgies supra-orbitaires, les névralgies du trifacial et les névralgies crurales. Dans la migraine, 1/6 puis après 1/4 de grain de narcéine pris au début, détermine un sommeil de plusieurs heures suivi d'un réveil en pleine santé.

Le Dr de Lucé a publié un cas de *delirium tremens* qu'il a traité et guéri au moyen de la narcéine.

Dose. — La narcéine peut être employée en usage interne ou externe (par injection sous-cutanée). Ce dernier mode s'est montré préférable tant pour la sûreté des effets produits que par la petitesse des doses nécessaires.

Les voies internes ne doivent être utilisées que chez les personnes qui craignent l'injection ou dont la sensibilité ne permet l'emploi du médicament que par ce mode.

On débute par une dose de 2 à 3 centigrammes et on augmente progressivement suivant les effets obtenus. Nous avons vu que Brown-Séquard a pu sans danger prendre la narcéine jusqu'à la dose énorme de 1^gr25 par jour. Il s'agit de l'ingestion par la voie gastrique.

Il serait dangereux d'employer des doses élevées par la méthode hypodermique. Il suffit de quelques milligrammes pour produire les phénomènes qu'on recherche.

Formules :

Granules.

Narcéine	1 gramme.
Sucre de lait pulvérisé.	4 grammes.
Gomme arabique pulvérisée	4 —
Mellite simple	Q. s.

Triturer longtemps la narcéine avec le sucre de lait, ajouter peu à peu et mêler la gomme, puis le mellite; diviser en 100 granules; chaque granule contient 1 centigramme.

Solution. (Eulenburg)

Narcéine	20 centigrammes.
Eau distillée	60 grammes.
Acide chlorhydrique.	4 gouttes.

A prendre par cuillerées à soupe dans un verre d'eau sucrée.

Solution hypodermique. (Eulenburg.)

Chlorhydrate de narcéine . . .	5 centigrammes.
Eau distillée	4 grammes.

Cette solution se troublant au bout de peu de temps, il faut la chauffer chaque fois que l'on en fait usage.

Sirop. (Debout.)

Narcéine.	25 centigrammes.
Sirop simple.	500 grammes.
Acide acétique	Q. s. pour dissoudre la narcéine.

Sirop. (Gigon.)

Narcéine pure	10 centigrammes.
Alcool à 90°	1 gramme.
Acide chlorhydrique	10 gouttes.
Sirop simple (ou autre) . . .	100 grammes.

Ce sirop contiendra 2 centigrammes de narcéine par cuillerée à bouche.

Sirop. (Mayet.)

Narcéine.	10 centigrammes.
Acide citrique	5 —

Triturez les deux substances ensemble, faites fondre à chaud dans 5 grammes d'eau distillée et ajoutez le tout à 95 grammes de sirop.

NARCOTINE.

La narcotine a été découverte par Derosne en 1802. Elle a porté longtemps le nom de sel de Derosne. Elle a été l'objet de nombreuses études et de savants travaux. Pelletier, Robiquet, Wœther, Blyth, Anderson,

Mathiesen, Foster, Wright, etc., se sont tour à tour occupés de cette substance qui, grâce à leurs recherches, paraît être actuellement celui des alcaloïdes de l'opium qui semble le mieux connu.

Propriétés chimiques et physiques. — La narcotine cristallise en prismes orthorhombiques brillants et incolores et plus denses que l'eau.

D'après Schroder, leur densité varie de 1.374 à 1.395.

Elle est insoluble dans l'eau froide. L'eau bouillante en dissout 1/7,000. Sa solubilité dans l'alcool et dans l'éther est assez faible.

Les expériences qui ont été faites au sujet de la solubilité de cette base donnent les chiffres suivants : 1 partie de narcotine se dissout dans environ 300 parties d'alcool froid à 77° et dans 128 parties seulement d'alcool bouillant du même degré; 5 parties de narcotine sont dissoutes par 100 parties d'alcool bouillant à 85°, tandis qu'à froid l'alcool à 85° n'en dissout que 1 partie seulement.

L'alcool absolu dissout 1/60 à 1/50 à 74°.

L'éther en dissout 1/33 à 15°, 1/79 à 35°6.

Duflos a observé que 100 parties d'éther de densité 0.735 en dissolvent à froid 77/100, à l'ébullition de 2 p. 1.

Selon Hesse, 1 partie de narcotine se dissout à 16° dans 166 parties d'éther, et d'après Kubly, 100 parties d'alcool amylique froid dissolvent 0.325 de narcotine, et 100 parties de benzine froide, 4 p. 416.

Elle se dissout dans les huiles grasses et dans certaines huiles essentielles.

Elle est très soluble dans le chloroforme, qui peut en dissoudre environ le tiers de son poids et l'enlever même aux solutions acides; elle est insoluble dans le pétrole, la potasse et l'ammoniaque.

La potasse aqueuse et diluée n'exerce aucune action sur la narcotine, même à l'ébullition; mais si on prolonge l'ébullition, la solution de potasse étant concentrée, il se forme un corps oléagineux, amer, très soluble dans l'eau, qui paraît constituer le sel de potasse d'un acide particulier, l'*acide narcotique.*

La potasse alcoolique dissout la narcotine en si grande quantité que la liqueur devient sirupeuse. Un courant de gaz carbonique transforme cette liqueur en une gelée transparente. Cette gelée lavée à l'alcool et délayée dans l'eau abandonne une grande quantité de cristaux de narcotine.

Les solutions alcooliques ou éthérées de narcotine dévient fortement à gauche le plan de polarisation de la lumière. Les solutions acides ont un pouvoir rotatoire bien différent et qui peut même s'exercer à droite.

La narcotine en solution a une saveur amère.

Soumise à l'action de la chaleur à 170°, d'après Hesse à 176°, par

refroidissement se solidifie à 130°. Chauffée à 220°, elle dégage de l'ammoniaque et il reste un résidu d'acide hémipinique.

Si on porte la chaleur à 250°, elle dégage de la triméthylamine. Chauffée vers 220° avec de l'hydrate de potasse, elle donne de la méthylamine, de la diméthylamine et de la triméthylamine.

Les sels ferriques ne colorent pas la narcotine en bleu.

Traitée par l'anhydride acétique, elle ne fournit pas de dérivé acétyle.

En présence de l'acide nitrique fumant, elle se colore d'abord en rouge de sang, puis se boursoufle, dégage des vapeurs rouges et finit par s'enflammer.

L'acide azotique étendu froid dissout la narcotine ; mais si l'on chauffe vers 50°, il se forme des produits d'oxydation tels que la cotartine, l'acide opianique, l'acide hémipinique, etc.

Quand on chauffe de la narcotine en vase clos pendant plusieurs heures, il se forme d'abord de la diméthylnornarcotine, puis de la méthylnornarcotine, et enfin de la nornarcotine. L'action de l'acide iodhydrique est comparable à celle de l'acide chlorhydrique.

L'acide sulfurique concentré dissout la narcotine en formant une solution jaune. Si l'acide contient des traces d'acide azotique, la solution se colore en rouge de sang. L'acide sulfurique étendu transforme à chaud la narcotine en une substance verte.

D'après Husemann, la narcotine dissoute à froid dans l'acide sulfurique et additionnée d'acide azotique donne une coloration d'un jaune rougeâtre. Avec l'hypochlorate de sodium, la coloration jaune se produit aussi, mais elle est précédée d'une nuance carmin. Lorsqu'on chauffe les liquides provenant de ces deux réactions, il se produit immédiatement une couleur jaune clair.

La solution sulfurique de narcotine préalablement chauffée se colore en rouge foncé par l'addition du perchlorure de fer ; elle passe ensuite au rouge cerise, coloration qui persiste encore au bout de vingt-quatre heures.

Le chlorure double d'iridium et de sodium précipite le chlorhydrate de narcotine en jaune d'ocre.

L'eau de brome donne avec les solutions de narcotine un précipité jaune soluble dans l'acide chlorhydrique, insoluble dans la potasse et dans l'ammoniaque.

L'acide gallique, l'acide iodique ne donnent aucune réaction.

Les solutions de narcotine à 1/800 précipitent le phosphotungstate et l'iodure double de cadmium, ainsi que celui de mercure et de potassium.

Les solutions à 1/4,000 précipitent par le phosphomolybdate, l'iodure

double de bismuth et de potassium, le chlorure d'or, le tannin et l'acide picrique. (Dragendorff.)

Elle se dissout dans un lait de chaux, sous l'influence de la chaleur; elle se dissout plus facilement encore dans l'eau de baryte chauffée et ne précipite pas par le refroidissement.

Cette solution n'abandonne pas de narcotine à l'éther, mais en précipite par addition de chlorure d'ammonium. (Hesse.)

La narcotine sous l'influence de la chaleur seule se dédouble à 200° en *méconine* et *cotarnine*.

La même réaction s'effectue dès 100° en présence de l'eau.

Au lieu d'agir en présence de l'eau seule, si l'on traite le chlorhydrate de narcotine par le perchlorure de fer, il y a réduction de ce sel et la narcotine se dédouble en cotarnine et *acide opianique*.

Oxydée au moyen du peroxyde de manganèse et de l'acide sulfurique, la narcotine fournit de la cotartine et de l'acide opianique.

Par l'action des agents d'hydratation (eau à 100° en vase clos, eau de baryte, acides dilués), elle se dédouble en acide opianique et en hydrocotartine.

Sels. — Les acides dissolvent la narcotine, mais les sels formés sont très peu stables. Une très grande quantité d'eau les décompose.

L'évaporation de leurs solutions agit de même et la majeure partie de la narcotine dépose. Cependant Robiquet a obtenu le chlorhydrate de narcotine cristallisé. Hinterberger et Jörgensen ont obtenu aussi des sels cristallisés.

Les caractères des sels de narcotine sont les suivants :

Ils sont solubles dans l'alcool et dans l'éther, leur saveur est amère ; ils rougissent le tournesol.

Oppermann a constaté que, additionnés d'acide tartrique, puis sursaturés par le bicarbonate de soude, ils donnent immédiatement un précipité blanc.

Le sulfocyanate de potasse précipite en rouge foncé les solutions même très étendues; mais un léger excès de sulfocyanate redissout le précipité.

Acétate de narcotine. — Sel peu stable. La narcotine est dissoute par l'acide acétique à froid, mais sous l'influence de l'évaporation la narcotine se sépare.

Cette propriété peut permettre de séparer un mélange de narcotine et de morphine.

Chlorhydrate de narcotine. — Une solution sirupeuse de narcotine dans l'acide chlorhydrique étant abandonnée à l'étuve un certain temps, se prend en une masse cristalline de chlorhydrate de narcotine. Il se forme d'abord des groupes radiés de fines aiguilles qui s'étendent peu à peu et finissent par remplir tout le récipient.

On pourrait aussi évaporer à siccité et reprendre par l'alcool bouillant ; le chlorhydrate de narcotine cristallise pendant le refroidissement de ce liquide.

Par cristallisation dans l'eau bouillante, on obtient deux sels basiques : l'un contenant cinq équivalents de narcotine pour un d'acide chlorhydrique, l'autre contenant sept équivalents de narcotine pour un d'acide. (Beckett et Wright.)

Chloromercurate de narcotine. — Ce sel a été préparé par Hinterberger.

On mélange une solution alcoolique de narcotine, additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique, avec une solution aqueuse de sublimé. Il se forme un précipité qui est séparé, séché au bain-marie, puis dissous dans un mélange d'alcool et d'acide chlorhydrique d'où il se dépose en petits cristaux. Ce sel est insoluble dans l'eau.

Hinterberger suppose l'alcali contenu dans ce sel différent de la narcotine ordinaire.

Chloroplatinate de narcotine. — Ce chloroplatinate s'obtient en précipitant le chlorhydrate de narcotine par le chlorure platinique. Il faut éviter l'emploi d'un excès de sel de platine qui réagirait sur la narcotine.

Ce sel est décomposé par des lavages prolongés.

C'est un précipité amorphe, jaune pâle, renfermant deux molécules d'eau.

Sulfate de narcotine. — En dissolvant la narcotine dans l'acide sulfurique étendu, on obtient par évaporation une matière visqueuse qui durcit peu à peu ; ce produit se dissout dans l'eau sans se décomposer. (Gerhardt.)

Biiodure d'iodhydrate de narcotine. — Ce composé, qualifié aussi de triiodure de narcotine, se forme en ajoutant une quantité déterminée d'une solution d'iodure ioduré de potassium à une solution alcoolique de narcotine additionnée d'acide chlorhydrique : $C^{44}H^{23}AzO^{14}HI,I^{2}$ se forme alors en lamelles brillantes d'un jaune foncé. Ce corps est soluble dans l'alcool, la solution alcoolique se transforme à l'ébullition et précipite par refroidissement un nouveau sel que M. Jörgensen a qualifié de *triiodure de tarconium.*

Préparation. — Il existe trois procédés pour préparer la narcotine.

Premier procédé. — On prépare la narcotine au moyen des eaux mères du procédé Grégory et Robertson. Quand il ne se dépose plus ni chlorhydrate de morphine ni chlorhydrate de codéine, on étend d'eau. On filtre et l'on verse de l'ammoniaque jusqu'à cessation de précipité.

On se hâte ensuite de délayer dans l'eau ce précipité coloré et grenu et de l'exprimer à plusieurs reprises en ne le laissant point longtemps sous la presse pour éviter qu'il devienne résineux. Les eaux mères et les eaux de lavage entraînent la thébaïne, la narcéine et un peu de narcotine. Pour isoler la

narcotine, on reprend le précipité par parties au moyen de l'alcool bouillant et on laisse refroidir; après dépôt de la narcotine, l'eau mère alcoolique sert à l'épuisement d'une nouvelle portion du précipité. On purifie en lavant avec une petite quantité de lessive de potasse, puis à l'eau froide et en reprenant en dernier lieu par l'alcool bouillant : on se débarrasse ainsi de la thébaïne.

Deuxième procédé. — Pour se procurer de la narcotine, on peut aussi profiter de sa solubilité dans l'éther, et, dans ce cas, un traitement directement effectué sur l'opium fournit une solution éthérée de narcotine. Mais il est plus avantageux de mettre à profit la solubilité de la narcotine dans l'acide acétique faible. On emploie à cet effet les résidus de la préparation de l'extrait d'opium. Ces résidus contenant presque toute la narcotine, on fait bouillir avec de l'acide acétique à 2 ou 3°. Il suffit de filtrer la solution et de la précipiter par l'ammoniaque pour avoir de la narcotine impure. Il ne reste plus qu'à la dissoudre dans l'alcool fort et à décolorer par le noir animal.

Troisième procédé. — On peut encore opérer autrement : On prend soit les résidus de la préparation de l'extrait d'opium, soit l'opium lui-même; on le traite par l'acide chlorhydrique étendu, la totalité de la narcotine passe en solution. Par addition de soude ou de chaux, on détermine la formation d'un précipité. Ce précipité contient, en même temps que la narcotine, de la papavérine. Cette dernière base sera séparée en grande quantité par l'emploi de l'acide oxalique. La solution filtrée, afin de séparer l'oxalate acide de papavérine, est précipitée par l'ammoniaque. Ce précipité de narcotine est purifié de la papavérine qu'il a pu retenir en le faisant dissoudre dans de l'eau bouillante additionnée d'acide oxalique : on précipite de nouveau par l'ammoniaque et on détermine la cristallisation dans l'alcool.

Action physiologique. — D'après Cl. Bernard, la narcotine est la moins toxique des bases de l'opium et occupe le troisième rang dans l'ordre convulsivant.

Les expériences nombreuses que j'ai faites, dit le Dr Rabuteau, tant sur l'homme que sur les animaux, viennent appuyer les assertions de notre grand physiologiste.

J'ai pris en une fois, ce qui n'avait pas encore été fait, 40 centigrammes de narcotine dissoute dans l'acide chlorhydrique, soit près de 43 centigrammes de chlorhydrate de cette base dans 120 grammes d'eau. A part la saveur amère des sels d'opium, je n'ai rien ressenti, pas même les vestiges du trouble léger que l'on éprouve dans la tête après l'absorption de 10 centigrammes de thébaïne ingérée de la même manière; je n'ai observé qu'une faible contraction de la pupille et une légère congestion oculaire. L'appétit est demeuré

parfait ; les urines n'ont été éliminées ni en moindre ni en plus grande quantité. Il n'y a eu ni diarrhée, ni constipation.

Cette expérience, ainsi que celles de Bailly, qui est arrivé à en donner jusqu'à 3 grammes à plusieurs doses dans les vingt-quatre heures, enfin les observations que j'ai recueillies en administrant le chlorhydrate de narcotine à des doses de 5 à 20 centigrammes, prouvent que cette substance est peu active chez l'homme. Mais à très haute dose, elle révèle chez les animaux des propriétés qui la rapprochent de la papavérine et de la thébaïne, tout en la laissant à une grande distance de ces alcaloïdes, surtout du premier. Ainsi 2 ou 3 centigrammes de chlorhydrate placés sous la peau d'une grenouille produisent, au bout d'une demi-heure, des convulsions qui ne sont qu'un diminutif des convulsions strychniques. La narcotine est, si l'on peut s'exprimer ainsi, la brucine des opiacés convulsivants. De plus, les grenouilles ne meurent pas. Vingt-quatre heures après l'expérience, elles sont presque revenues à l'état normal; on n'observe alors qu'une légère raideur dans les mouvements.

Ayant injecté sous la peau chez un chien 5 centigrammes de chlorhydrate de narcotine, puis ayant mis dans une anse intestinale, longue de vingt centimètres, 4 grammes de sulfate de soude cristallisé dissous dans 20 grammes d'eau, cette anse contenait, au bout de trois heures, 39 c. c. de liquide. La narcotine, de même que la papavérine et la thébaïne, n'empêche donc pas les courants exosmotiques de l'intestin.

La narcotine chez l'homme ne paraît pas exercer d'action soporifique. Cette opinion est conforme aux données de Cl. Bernard, d'après ses expériences faites sur les animaux. D'un autre côté, elle ne paraît guère être analgésique, ni apte à produire l'insensibilité chloroformique. En résumé, la narcotine est très peu toxique et beaucoup moins convulsivante que la thébaïne et la papavérine, elle n'empêche pas les courants exosmotiques dans l'intestin ; elle n'est pas soporifique ; elle ne paraît pas être analgésique, ni accroître l'action du chloroforme.

Sa dénomination (de ναρκόω, j'engourdis) est donc défectueuse, puisqu'elle ne produit rien d'appréciable chez l'homme à la dose de 40 centigrammes.

Effets thérapeutiques. — Bouchut a essayé la narcotine chez plusieurs enfants affectés soit de bronchite, soit de phthisie, par pneumonie caséeuse. Il déclare n'avoir obtenu aucun résultat. Depuis la publication de ses recherches, il ne paraît pas qu'en France la thérapeutique ait mis la narcotine en usage. Nous n'avons rien trouvé, à ce sujet, dans les traités de matière médicale, les mémoires et journaux de médecine.

En Angleterre, Roots prescrit le sulfate de narcotine jusqu'à la dose de

1 gramme comme succédané du sulfate de quinine dans le traitement des fièvres d'accès. Dans l'Inde, il est employé sur une grande échelle par O'Shaughnessy pour arrêter les paroxysmes de fièvres intermittentes et rémittentes.

NARÉGAMINE.

Le *Narégamia alata* (méliacées) est depuis longtemps employé dans les Indes occidentales comme un émétique puissant qui ne le cède pas à l'activité de l'ipécacuana. Hooper est parvenu le premier à isoler son principe actif qui forme une base parfaitement cristalline.

Propriétés chimiques et physiques. — La narégamine n'a pas encore été obtenue à l'état cristallin; elle se présente sous la forme d'une masse amorphe, cassante. Traitée par les acides concentrés, elle ne donne lieu à aucune coloration caractéristique. Le tannin, l'iodure de potassium et de mercure, l'iode, le phosphomolybdate de soude la précipitent de ses solutions.

Elle a une réaction alcaline et se combine aux acides pour former des sels généralement cristallisés.

Extraction. — La narégamine est surtout contenue dans la partie corticale de la racine.

La racine finement pulvérisée est épuisée au moyen de l'éther, on filtre et on ajoute de l'acide sulfurique. Le sulfate de narégamine étant obtenu et purifié par plusieurs cristallisations, on le décompose par les procédés habituels de précipitation. On reprend par l'éther et on fait évaporer.

NASITORINE.

La nasitorine existe dans le cresson alenois ou des jardins, *Nasitor*, *Lepidium saltivum* (crucifères). Elle a été découverte par B. Dupuy et étudiée par lui.

Propriétés chimiques et physiques. — La nasitorine se présente sous l'aspect d'une substance blanche, résinoïde, inodore; elle possède une saveur amère, rappelant celle de la graine. Fusible à la chaleur, elle se décompose à une haute température; elle n'est pas volatile. Insoluble dans l'eau froide, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone, elle se prend en masse résiniforme dans l'eau chaude. L'alcool à chaud la dissout parfaitement.

Elle se combine avec les acides et forme avec la plupart une dissolution limpide qui se fait beaucoup mieux à chaud qu'à froid. Par l'évaporation on obtient des sels cristalloïdes très solubles dans l'eau froide et l'alcool à chaud.

Extraction. — La graine est pulvérisée et privée de son huile fixe par la pression ou le sulfure de carbone ; après avoir été parfaitement séchée, si on a employé le sulfure de carbone, elle est mélangée à un lait de chaux ; on fait bouillir le mélange pendant quelque temps et on filtre sur une toile. La liqueur ainsi obtenue est évaporée jusqu'à ce que son poids égale environ le dixième de la graine employée. On y ajoute du sel ammoniac ; la nasitorine se précipite. On reprend cette base par l'acide chlorhydrique. On décolore le chlorhydrate par le charbon et on décompose par l'ammoniaque. On recueille le précipité sur un filtre. On le traite par le chloroforme.

Jusqu'à ce moment, il a été impossible à B. Dupuy d'obtenir cette base à l'état cristallisé.

Les recherches chimiques qu'il continue sur cette substance la feront connaître d'une manière plus complète.

Action physiologique. — Le Dr Burgraeve a essayé la nasitorine sur lui-même. Il lui attribue la propriété de ralentir considérablement le pouls. Bochefontaine avait entrepris son étude physiologique. La mort a empêché la publication du travail qu'il avait commencé.

Propriétés thérapeutiques. — Le cresson alenois est une plante qui jouit d'une réputation justement méritée. On l'a employée avec succès pour combattre les affections scorbutiques rebelles, l'hydropisie, la dyscrasie qui suit les fièvres intermittentes, l'engorgement chronique des viscères abdominaux, quand un état phlegmasique douloureux ne s'y joint pas ; mais sa vertu caractéristique connue depuis longtemps des habitants des campagnes et justement appréciée par eux, c'est d'être un puissant fébrifuge et un antinévralgique des plus actifs. Dans certaines contrées, en Flandre et en Auvergne, son usage a été longtemps exclusif pour combattre et guérir les névroses en général. On se sert spécialement de la graine. Les nombreuses expériences qui ont été faites ont démontré que c'est en elle que réside surtout le principe actif.

Des expériences ont été faites par les Drs L. Baissereau, Dangerville, Dumas, qui ont employé la nasitorine avec le plus grand succès contre la fièvre intermittente. Ils ont publié diverses observations de guérison obtenue au moyen de la nasitorine administrée pendant plusieurs jours et à dose assez élevée. Ils n'ont jamais relevé de récidive. Les pilules de nasitorine, dit le Dr Dangerville, coupent la fièvre intermittente comme le sulfate de quinine. Les malades traités par ce médicament n'éprouvent aucun trouble du côté de l'estomac ni pendant le traitement, ni après. Le Dr Schmidt a traité soixante-quatorze fébricitants avec la nasitorine. Il donne les mêmes conclusions en ajoutant qu'elle peut couper la fièvre intermittente de tous les types.

Les Drs Borremans, Bougard et Riecken ont expérimenté la nasitorine contre les névralgies en général et ont retiré de nombreux succès de son usage.

NÉVRINE.

La névrine a été découverte en 1849 par Strecker dans la bile de porc; elle existe dans la bile de bœuf; elle a été étudiée par Leibreich, Baeyer, Schmiedeberg et Harnack. Wurtz en a fait la synthèse. On la désigne sous différents noms : Choline, sincaline, bilineurine, etc.

Propriétés physiques et chimiques. — La névrine est un alcali; elle joue en même temps le rôle d'un alcool mono-atomique.

Convenablement concentrée, la névrine est sous forme d'un liquide sirupeux, très alcalin, soluble en toutes proportions dans l'eau; le soluté se décompose à l'ébullition et laisse dégager de la triméthylamine.

La phosphorescence que manifestent plusieurs substances exposées à l'air en présence des alcalis, à une température convenable, se produit encore lorsqu'on substitue la névrine aux alcalis. (Radziszewski.)

Ajoutée à du sang en putréfaction, la névrine se décompose et fournit de la méthylamine, tandis qu'elle résiste parfaitement en solution aqueuse étendue. Ajoutée à de la bile, elle en empêche même l'altération. Il est pourtant probable que la triméthylamine, qu'on rencontre dans la bile putride, provient de la décomposition de la lécithine, puis de la névrine qui en dérive. (Mauthner.)

Une solution de névrine, à 1 ou 2 p. c., gonfle la fibrine et la dissout complètement à l'ébullition; non seulement la base empêche la coagulation de l'albumine, mais elle dissout l'albumine coagulée, ce qui assimile son action à celle des alcalis caustiques.

L'acide azotique concentré transforme la névrine, ou mieux son chlorhydrate, en *muscarine*.

Avec l'acide étendu, on obtient un produit nitré.

L'acide chromique ou le permanganate de potasse donnent quelquefois de la muscarine.

La névrine se combine aux acides pour former des sels.

Le *chloraurate* s'obtient sous forme d'un précipité jaune en ajoutant une solution de chlorure d'or à une solution de chlorhydrate de névrine. Peu soluble à froid, ce sel double se dissout assez bien dans l'eau bouillante; il se dépose par le refroidissement sous forme d'une poudre grenue, d'un jaune pur. Son peu de solubilité le rend très propre à isoler et à caractériser la névrine dans les différents liquides où elle peut se rencontrer.

Le *chlorhydrate* est en prismes incolores, très déliquescents, très solubles dans l'alcool.

Chauffé pendant quelques heures vers 120-150°, et en solution très concentrée, avec plusieurs fois son volume d'acide iodhydrique, additionné d'un peu de phosphore amorphe, il donne par le refroidissement des cristaux incolores prismatiques, constituant l'*iodure de triméthyl-iodéthylammonium.*

Le *chloroplatinate* cristallise en prismes clinorhombiques d'un rouge orangé. Ces cristaux sont identiques, soit qu'ils proviennent de la névrine extraite du cerveau, soit qu'ils aient été obtenu avec le chlorure de trimétyloxéthylène ammonium.

Pour l'obtenir, on verse du chlorure de platine dans une solution aqueuse de triméthyl-oxéthylène-ammonium. Pour l'obtenir, on verse du chlorure de platine dans une solution aqueuse de triméthyl-oxéthylène-ammonium. On ajoute de l'alcool, le sel double se précipite sous la forme d'une poudre jaune qui, dissoute dans l'eau, laisse déposer par évaporation spontanée de magnifiques cristaux de chloroplatinate de névrine.

Préparation. — Pour extraire la névrine de la bile de porc ou de bœuf, on évapore ce liquide à siccité, on reprend par l'alcool et on précipite le soluté par l'éther. La liqueur éthéro-alcoolique est décantée, puis distillée; on fait bouillir le résidu pendant vingt-quatre à quarante-huit heures avec de l'eau de baryte. On enlève l'excès de baryte par l'acide carbonique, on réduit la liqueur à un petit volume, auquel on ajoute de l'alcool absolu, afin de précipiter une matière qu'on sépare par le filtre et qu'on rejette après l'avoir lavée une fois ou deux avec de l'alcool absolu. La liqueur alcoolique, qui est alcaline, est neutralisée par l'acide chlorhydrique, puis abandonnée à elle-même pendant vingt-quatre heures, dans un endroit froid : il se forme un précipité de taurine. On ajoute de l'éther, on filtre et on précipite l'alcool éthéré par le chlorure de platine; on ajoute au besoin une nouvelle quantité d'éther pour augmenter le volume du précipité. On recueille ce dernier sur un filtre, on le dissout dans l'eau bouillante, qui laisse de côté une matière brune et visqueuse, puis on concentre le liquide, qui laisse déposer deux sortes de cristaux : d'une part, des lames minces, hexagonales, d'un rouge orangé, constituant le chloroplatinate de névrine; d'autre part, des cristaux jaunes, octaédriques, moins solubles dans l'eau. On triture le mélange avec de l'eau froide, qui dissout surtout les cristaux rouge orangé, lesquels se déposent au sein de la liqueur aqueuse. (Dyblowski.)

Lorsqu'on opère sur des cerveaux de bœuf, on en forme une pâte pulpeuse avec de l'eau, et on épuise par l'éther ; la solution éthérée, jaunâtre, est évaporée et le résidu est bouilli avec de l'eau de baryte ; on enlève l'excès de

baryte et on achève la préparation comme ci-dessus. La névrine résulte alors du dédoublement d'un principe particulier, la *lécithine*, qui est un éther de la névrine.

La névrine se forme également dans le dédoublement, au moyen des alcalis minéraux, d'un alcaloïde contenu dans la graine de moutarde blanche, *la sinapine;* dans ce cas, d'après Babo et Hirschbrunn, il se produit de l'acide sinapique et de la névrine.

Schmiedeberg et Harnack ont soumis à une étude attentive les névrines retirées de la substance cérébrale du jaune d'œuf, de la laitance de saumon, avec la névrine de synthèse : tous ces produits sont identiques. Il en est de même de l'*amanitine*, qui accompagne la muscarine dans la fausse orange, et que l'on avait à tort considérée comme un isomère de la névrine.

Synthèse de la névrine. — Pour effectuer cette synthèse, on ajoute à 4 p. de glycol chlorhydrique, bien refroidi, 3 p. de triméthylamine et on chauffe le mélange à 100°, en tubes scellés, pendant plusieurs heures. Par le refroidissement, le tout se fond en une masse cristalline de cristaux prismatiques, incolores, déliquescents; on opère la purification du sel en le dissolvant dans l'alcool absolu bouillant, en laissant refroidir lentement la solution très concentrée. Le soluté aqueux, traité par l'oxyde d'argent, fournit la base libre, qui reste par évaporation sous forme d'un liquide sirupeux très alcalin.

NICOTINE ($C^{20}H^{14}Az^2$).

La découverte de la nicotine paraît remonter à une époque assez reculée, car dans un livre paru à Florence en 1752, on parle de *l'oleum tabaci* qui tue les animaux dans un huitième d'heure, soit environ huit minutes. L'auteur de ce livre, Dominique Brogiani, médecin, tire lui-même ses informations sur l'*oleum tabaci* d'un ouvrage publié à Florence en 1686.

Dans la *Chymie de Léméry* de 1696, on décrit la distillation sèche du tabac avec production d'une huile toxique.

Quoi qu'il en soit, Vauquelin a été le premier qui ait signalé l'existence de la nicotine dans les feuilles de tabac. Posselt et Reimann l'ont isolée à l'état de pureté et ont reconnu ses propriétés alcalines. Cette base a été successivement étudiée par Boutron, Ortigosa, Henry, Barral, Melsens et Schlœsing. Grâce à leurs travaux, elle est parfaitement connue au point de vue chimique. Sous le rapport toxicologique elle a été l'objet de savantes recherches de la part de Stass et l'occasion de divers mémoires d'Orfila. L'empoisonnement de Bocarmé, qui se servit de cette substance pour perpétrer son crime, a été l'origine de la célèbre méthode de Stass, si souvent employée

pour retrouver dans l'économie et isoler pour les caractériser les divers alcaloïdes employés dans un but coupable.

La nicotine existe dans les différentes espèces de tabac, probablement à l'état de malate. Elle existe ainsi dans le Pituri.

Schlœsing a déterminé la proportion de nicotine qui est contenue dans les différents tabacs français et américains. Voici les chiffres qu'il donne :

	Nicotine pour 100 de tabac sec.
Lot	7.96
Lot-et-Garonne.	7.34
Nord	6.58
Ile-et-Vilaine	6.29
Pas de Calais	4.94
Alsace	3.21
Virginie.	6.87
Kentucky	6.09
Maryland	2.29
Havane, moins de	2.00

Melsens a observé la présence de la nicotine dans les produits condensés de la fumée de tabac. Quand on fume dans des pipes à réservoir, il se dépose un liquide brunâtre à odeur empyreumatique repoussante : ce liquide est très toxique. Melsens a réussi à en extraire 30 grammes environ de nicotine pour $4^{k}500$ de tabac.

Procédé de dosage de la nicotine. — Ce procédé est dû à Schlœsing. On place dans une allonge le tabac en poudre fine et alcalinisé par l'ammoniaque. On dispose l'appareil de façon à avoir une distillation continue : à cet effet, un ballon de 100 à 150 c. c. porte un bouchon de liège à deux trous. Dans l'un s'engage l'extrémité d'une allonge dont la queue est remplacée par un tube recourbé deux fois, dans l'autre pénètre un tube reliant l'allonge au ballon, replié dans une rigole pleine d'eau et faisant par conséquent l'office de réfrigérant.

Le tabac est placé sur un tampon de coton et est incessamment traversé par de l'éther. Ce liquide dissout la nicotine et l'ammoniaque, et comme le gaz ammoniacal passe à la distillation avec l'éther et se condense avec lui, il en résulte que le tabac est toujours baigné par un liquide dont l'alcalinité assure l'extraction complète de la nicotine.

L'épuisement exige de quatre à six heures.

On distille ensuite l'éther jusqu'au moment où le dernier éther distillé ne renferme plus trace d'ammoniaque.

On transvase le résidu du ballon de façon à ne rien perdre; on laisse évaporer l'éther, et l'on dose volumétriquement la nicotine avec une solution sulfurique titrée.

On verse donc l'acide titré goutte à goutte en malaxant de façon à faciliter la séparation des résines mêlées d'abord à la nicotine. On juge de la réaction en prenant des traces du liquide avec un fil de platine et en touchant avec ce fil un morceau de papier de tournesol. Quand on approche de la neutralisation on peut, sans amener de perte sensible, plonger dans le liquide de fines bandelettes de papier. Les indications du papier ne sont fidèles qu'après dessiccation à l'air libre. Quand on approche du terme de la réaction on conserve les bandes de papier et l'on note les divisions de la burette qui répondent à chacune d'elles. Tous les papiers étant secs, on discerne sans peine celui qui répond à la neutralité absolue.

Recherche de la nicotine dans les cigares. — Sécher les cigares à 50°, puis les maintenir pendant deux heures à une température de 100°. La différence de poids représente l'eau. Chauffer le tabac avec de l'alcool contenant de l'acide sulfurique, pendant plusieurs heures. Ajouter de l'alcool à 98 p. c. de manière à obtenir un volume déterminé de liquide.

Après refroidissement, on ajoute, à une quantité déterminée, de la lessive de potasse et on distille jusqu'à ce que le liquide qui distille ne réagisse plus sur le papier de tournesol. On ajoute au produit distillé de l'alcool fort; le sulfate d'ammoniaque est précipité, puis séparé par filtration. On titre avec de l'acide sulfurique normal au 1/10ᵉ.

10 c. c. à 1/0 d'acide normal équivalent à $0^{gr}\cdot0081$ de nicotine.

D'après Skalweit, on obtient juste le double de la nicotine contenue réellement dans le tabac soumis à l'expérience.

Propriétés chimiques et physiques.—La nicotine constitue un liquide oléagineux. Lorsqu'elle est pure, elle est incolore. On peut la conserver à cet état dans des tubes bouchés; mais, au contact de l'air, elle devient peu à peu jaunâtre, brunit et s'épaissit en absorbant de l'oxygène.

D'après Barral sa densité est de 1.033 à 4°—1.027 à 15°—1.018 à 30° —1.006 à 50°—0.9424 à 101°5. Selon Landot elle est de 1.01837 à 10°2 — 1.01101 à 20° — 1.00373 à 30°. Skalweit indique une densité égale à 1.0111 à 15°.

La densité de vapeur de la nicotine est de 5.630 à 5.607. Cette vapeur brûle à l'air avec une flamme blanche et un dépôt de charbon. L'odeur de la nicotine est celle du tabac, avec une certaine différence cependant. Cette odeur, relativement faible à froid, est intolérable quand on élève la température, car il est difficile de respirer dans une pièce où l'on a répandu

1 goutte de nicotine; elle est plus ou moins aromatique selon le tabac d'où elle a été retirée.

La nicotine est très soluble dans l'eau. Cette dissolution s'effectue avec contraction et dégagement de chaleur. Elle est également très soluble dans l'alcool et l'éther; l'éther l'enlève même à la solution aqueuse. Elle se dissout très bien dans les huiles grasses, mais en petite quantité dans l'essence de térébenthine. Elle dévie énergiquement à gauche le plan de polarisation de la lumière. Les sels, au contraire, le dévient à droite.

La nicotine est très hygrométrique, elle absorbe jusqu'à 177 p. c. d'eau qu'elle perd de nouveau complètement dans une atmosphère séchée par la potasse. La nicotine hydratée se solidifie dans un mélange de glace et de sel, tandis que anhydre, elle supporte une température de — 10° sans se concréter.

Soumise à l'action de la chaleur, elle bout à 250°. Par l'ébullition, elle s'altère légèrement; mais en présence d'eau, elle peut être distillée sans éprouver de décomposition.

La nicotine est très stable; lorsqu'on la fait passer en vapeur à travers un tube de fer chauffé au rouge et contenant des fragments de porcelaine, elle n'est que partiellement décomposée; la quantité qui échappe à la destruction est proportionnellement assez grande. Cette résistance explique la présence de la nicotine dans la fumée du tabac et dans les produits de condensation de cette fumée. La nicotine est alors accompagnée de bases pyridiques.

Au rouge cerise, un peu plus de la moitié de la nicotine est transformée en hydrogène, éthylène et goudron alcalin; cette alcalinité est due à des alcaloïdes. On retrouve en effet de la collidine bouillant à 170°. On retrouve, en outre, de petites quantités de pyridine, de picoline, peut-être de lutidine, des substances dont le point d'ébullition dépasse 160°, enfin de l'acide cyanhydrique et de l'ammoniaque.

En tubes scellés, à 260-280°, la nicotine éprouve, au bout de quelques heures, une décomposition identique à celle qui vient d'être indiquée.

L'anhydride acétique réagit en vase clos sur la nicotine pure, la matière brunit légèrement, le contenu des tubes dissous dans l'acide chlorhydrique étendu et traité par le chlorure de platine fournit un chloroplatinate amorphe et insoluble, répondant à la formule d'un chloroplatinate d'acétylnicotine. Décomposé par l'hydrogène sulfuré, ce sel laisse en solution une base que les alcalis précipitent sous la forme d'une matière blanche, solide, amorphe et résineuse.

L'acide azotique développe avec la nicotine sous l'influence d'une température peu élevée, une couleur jaune orangé et dégage des vapeurs nitreuses.

Si l'on élève davantage la température, le mélange devient jaune rougeâtre, puis il noircit.

La nicotine traitée par le gaz chlorhydrique ou chauffée en tubes scellés à 150-160° avec des acides chlorhydrique ou iodhydrique fumants n'est pas altérée et il ne se dégage pas de chlorure ou d'iodure alcoolique à l'ouverture des tubes, ce qui exclut la présence de ces groupes liés à l'azote.

L'acide chlorhydrique donne avec la nicotine des fumées blanches comme avec l'ammoniaque; quand on chauffe, le mélange devient violet.

A une température de 260 à 280°, l'acide iodhydrique, en présence du phosphore rouge, fixe simplement de l'hydrogène sur la nicotine, il se forme aussi une dihydronicotine bouillant à 265°.

Si on ajoute à 1 goutte de nicotine quelques gouttes d'acide phosphorique sirupeux, et qu'on évapore le mélange dans une capsule de porcelaine, la nicotine prend une coloration qui va jusqu'au jaune orangé.

L'acide sulfurique concentré et pur colore la nicotine en rouge vineux à froid et donne une couleur lie de vin à chaud. A l'ébullition, il se dégage du gaz sulfureux.

L'acide stéarique forme à chaud avec la nicotine un savon légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'éther.

L'acide tannique détermine un précipité blanc, insoluble dans la solution aqueuse de nicotine.

La nicotine est un alcali puissant; elle précipite presque toutes les solutions salines métalliques; le sublimé précipite en blanc, l'acétate de plomb et le chlorure stannique également en blanc; les sels de zinc précipitent et le précipité est soluble dans un excès de nicotine. Le chlorure platinique donne un précipité jaune serein, l'acétate de cuivre un précipité bleu gélatineux soluble dans un excès de nicotine, elle précipite en jaune les sels ferriques, en blanc le sulfate de manganèse, mais le précipité se colore vite en brun, et les sels de chrome en vert. Le permanganate est immédiatement réduit; le chlorure de cobalt donne un précipité bleu qui devient vert et est très peu soluble dans un excès de nicotine.

Le chlorure d'or précipite en jaune rougeâtre, le précipité est très soluble dans un excès de nicotine.

La nicotine n'est déplacée de ses combinaisons salines que par l'ammoniaque et les oxydes des métaux alcalins ou alcalino-terreux.

L'alumine seule est à excepter.

Le chlore exerce sur la nicotine une action énergique; il se produit de l'acide chlorhydrique, ce qui est l'indice d'une substitution chlorée, et on obtient une liqueur rouge sang. Sous l'influence des rayons solaires et par

une température de 80°, il se forme de longues aiguilles qui disparaissent par une chaleur plus élevée. Il se produit probablement une nicotine chlorée, ou plutôt un chlorhydrate de nicotine bichlorée dérivant d'un bichlorure de chlorhydrate de nicotine bichlorée très instable, formé primitivement.

On constate, pour la nicotine comme pour un certain nombre d'autres alcaloïdes, que lorsqu'à une solution de nicotine, dans un liquide sur lequel le brome n'agit pas du moins d'une façon rapide et très marquée, on vient à ajouter du brome, il y a une très notable élévation de température. On réalisera ces conditions en dissolvant la nicotine dans l'éther et en y ajoutant une solution de brome dans le même dissolvant. Lorsqu'on prend 1 partie de nicotine et cinq à six fois son volume d'éther, et une solution de 3 parties et 1/2 de brome dans l'éther, et qu'on mélange ces deux solutions, il se produit un trouble, la liqueur s'échauffe, et au bout de quelques instants des gouttelettes huileuses, couleur rouge sang, se déposent. Le dépôt étant effectué aussi complètement que possible, on sépare cette combinaison et on la lave avec de l'éther, puis on la dissout dans l'alcool et on abandonne à l'évaporation. On obtient ainsi des cristaux roses très brillants.

Le nom d'iodonicotine a été donné au composé qui résulte de l'action de l'iode sur la nicotine, les deux corps étant en solution éthérée.

On obtient de l'iodonicotine en mélangeant des solutions éthérées d'iode (17gr5) et de nicotine (20 grammes). Si la solution est concentrée, il se dégage assez de chaleur pour amener l'éther à l'ébullition, et il reste une masse cristalline. Si les solutions sont étendues, l'iodonicotine se sépare lentement en belles aiguilles rouge rubis. Ces cristaux fondent à 100°; ils peuvent même sans se décomposer supporter une température un peu supérieure. Si l'on chauffe en présence d'eau, il y a décomposition et perte d'iode même au-dessous de 100°.

D'après Wertheim, l'iodonicotine peut être chauffée à 200°, en tubes scellés, en présence de zinc divisé, sans décomposition. La potasse caustique en solution concentrée décompose l'iodonicotine et met de la nicotine en liberté. Avec la base, on a préparé un chloroplatinate dont la formule était celle du chloroplatinate de nicotine.

Wertheim admet que l'iodonicotine se combine à l'acide chlorhydrique en donnant de belles paillettes rouge-rubis clair.

Quand on chauffe à 150-170° 1 partie de soufre et 5 parties de nicotine, une vive réaction se produit et il se dégage beaucoup d'hydrogène sulfuré. Au moment où le dégagement gazeux cesse et où la liqueur prend une teinte verte, la réaction est presque terminée. On cesse alors de chauffer, et au bout de quelques jours on trouve une masse de cristaux au milieu d'un

liquide visqueux vert. On additionne de deux à trois volumes d'éther, dans lequel les cristaux sont insolubles ; on filtre à la trompe, on relave à l'éther et on dissout les cristaux dans l'alcool.

Par cristallisation dans l'alcool, on obtient des prismes jaune paille, paraissant hexagonaux, et ayant une macle sur chacune de leurs bases.

C'est une thiotétrapyridine dérivant, par déshydrogénation et sulfuration, de deux molécules de nicotine. Ils fondent à 155°.

La thiotétrapyridine présente tous les caractères d'un alcaloïde.

La thiotétrapyridine traitée, au réfrigérant ascendant, par un excès d'acide azotique étendu de son volume d'eau, donne des acides sulfurique, carbonique et nicotianiques fusibles à 128°.

La nicotine à la température de son ébullition dissout une certaine quantité de sélénium qu'elle abandonne par refroidissement.

La réaction étant prolongée à 242°, grâce à l'emploi d'un réfrigérant ascendant, il se dégage de l'ammoniaque, de l'acide sélénhydrique, et du sélénhydrate d'ammoniaque cristallisant dans le tube réfrigérant.

Quand il ne se forme plus de sélénhydrate, on arrête l'opération ; on ajoute de la soude caustique et on distille dans la vapeur d'eau.

Les produits de condensation soumis à une distillation fractionnée donnent différents corps, et principalement un alcaloïde, bouillant à 205°, l'hydrocollidine qui est liquide, insoluble dans l'eau, douée d'une odeur aromatique et plus légère que l'eau.

La nicotine se combine directement sous l'influence d'une douce chaleur aux éthers méthyl-et éthyliodhydriques.

La nicotine est le premier alcaloïde dont l'oxydation ait conduit à des résultats d'une utilité parfaite permettant de rattacher les alcaloïdes naturels à la série des bases pyridiques. Sous l'influence oxydante du mélange chromique, de l'acide azotique ou du permanganate de potasse, elle fournit, en effet, de l'acide nicotianique, un des acides pyridine-carboxiliques.

Avec le permanganate de potasse, on opère comme suit :

A 10 grammes de nicotine, en solution dans 500 c. c. d'eau, on ajoute, par fractions, 60 grammes de permanganate de potasse en solution dans 2 litres d'eau.

La décoloration est d'abord rapide, à la fin il faut chauffer.

Les oxydes de manganèse sont séparés, puis on évapore à feu nu, et enfin au bain-marie. Le résidu de l'évaporation est séché à 100°, repris par l'alcool absolu, qui dissout un sel organique, le nicotianate de potasse. On purifie ce sel par cristallisation, on le précipite par l'azotate d'argent et on décompose le produit argentique par l'hydrogène sulfuré.

Lorsqu'on traite vers 50-60° la nicotine en solution aqueuse étendue et alcaline par le ferricyanure de potassium, en versant ce sel par fractions, elle est oxydée et perd $2H^2$.

On distille ; les eaux distillées alcalines sont saturées par un acide et évaporées. Les bases sont mises en liberté par un alcali fixe, potasse ou soude, et séparées par l'éther.

Le résidu de la distillation est privé des bases volatiles par un courant de vapeur d'eau. Le mélange des alcaloïdes obtenus est séché sur des fragments de potasse et soumis à la distillation fractionnée. Il distille à 243° de la nicotine, et à 275° de l'isodipyridine.

Étard a examiné aussi l'action qu'exerce l'oxyde mercurique sur de la nicotine bouillante. Il a constaté que lorsqu'on jette dans de la nicotine bouillante de l'oxyde rouge de mercure par petites quantités, environ 1 gramme, la nicotine brunit et qu'il se sépare du mercure métallique.

Après refroidissement, la masse est reprise par de l'acide chlorhydrique et privée de mercure par l'hydrogène sulfuré. On évapore et on précipite par une quantité suffisante de potasse, en évitant d'en ajouter trop ; la nicotine reste en dissolution, tandis qu'un corps brun, amorphe, ayant l'aspect des acides humiques, se sépare.

Il donne avec l'acide chlorhydrique une liqueur brune qui précipite par le chlorure de platine.

En chauffant au rouge le chlorure double de zinc et de nicotine additionné de chaux caustique, on obtient du pyrrole, de l'hydrogène, de la méthylamine et une base dont la formule est $C^{20}H^{11}Az,AzH^3$. Quand on chauffe de la nicotine avec du soufre on obtient de la thiotétrapyridine.

La nicotine se combine aux acides pour former des sels.

Le *chlorhydrate* de nicotine a été préparé et étudié par Barral. C'est un corps très déliquescent, qu'on peut cependant obtenir cristallisé en longues aiguilles en traitant la nicotine par du gaz chlorhydrique sec et en conservant le produit de la réaction dans le vide pneumatique.

Ce sel est blanc, plus volatil que la nicotine, insoluble dans l'éther, et est doué d'un pouvoir rotatoire droit marqué.

Le *chloroplatinate* précipite quand on verse une solution de chlorure de platine dans une solution neutre de nicotine ; le précipité est cristallin, jaune, peu soluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool et dans l'éther, soluble dans un excès de nicotine et dans l'acide chlorhydrique étendu à chaud ; par le refroidissement, le chloroplatinate se sépare en cristaux rhomboïdaux obliques.

On obtient aussi des cristaux prismatiques rhomboïdaux obliques par éva-

poration lente d'une dissolution aqueuse de chloroplatinate. (Ortigosa.)

L'*iodhydrate* a été obtenu en traitant une solution alcoolique d'iodonicotine par le phosphore.

Il est en aiguilles incolores. (Wertheim.)

De même que la nicotine a été combinée au chlore et à un métal, de même on peut la combiner à l'iodure de mercure et à l'iodure de zinc.

L'*oxalate* est un sel cristallisé, fort soluble dans l'eau et l'alcool bouillant, insoluble dans l'éther.

Le *phosphate* cristallise sous la forme de larges lames ayant l'aspect de la cholestérine.

Le *sulfate* est incristallisable et fort soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le *tartrate* est un sel soluble qui cristallise en grains.

Extraction. — Il existe de nombreuses méthodes pour extraire la nicotine. Nous donnons les plus connues qui sont aussi les plus employées.

Méthode Barral. — Barral donne le procédé suivant : Les feuilles de tabac sont épuisées par de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique, ou d'acide sulfurique. On évapore à moitié la solution et on la distille avec de la chaux.

Le produit distillé contient de la nicotine quand on retire par agitation avec de l'éther et décantation de la couche éthérée.

Par distillation on sépare la plus grande partie de l'éther ; on abandonne le résidu pendant quinze jours dans un endroit chaud, on chauffe enfin à 140° pour dégager de l'ammoniaque et d'autres corps volatils, mais moins volatils que la nicotine.

La liqueur ainsi obtenue est mélangée avec de la chaux et distillée au bain d'huile à 190° dans un courant d'hydrogène.

Méthode Schlœsing. — On épuise le tabac par l'eau bouillante, on concentre l'extrait jusqu'à ce qu'il se prenne en masse et on l'agite avec le double de son volume d'alcool à 36°. Il se forme deux couches : la couche inférieure noire et presque solide, renfermant du malate de chaux, la couche supérieure contenant toute la nicotine. On décante cette dernière, on en chasse par la distillation la plus grande partie de l'alcool et l'on traite de nouveau par l'alcool pour précipiter certaines matières. Le nouvel extrait est traité par une dissolution concentrée de potasse, on laisse refroidir et on agite avec de l'éther qui s'empare de toute la nicotine. On ajoute à la solution éthérée de l'acide oxalique en poudre; il se précipite ainsi de l'oxalate de nicotine sous la forme d'une masse sirupeuse. Celle-ci lavée à l'éther, traitée par la potasse, reprise par l'eau et distillée au bain-marie, donne la nicotine qu'on obtient pure et incolore par la rectification dans un courant d'hydrogène.

Méthode Debize. — On place le tabac, mélangé de chaux en poudre, dans

un cylindre recevant à une de ses extrémités la vapeur amenée par un tube placé sur la hausse d'une chaudière, l'autre extrémité communiquant avec un serpentin. La vapeur d'eau et la nicotine se dégagent simultanément et se conduisent. Pour épuiser 1 kilogramme de tabac il faut environ 4 kilogrammes d'eau. Les produits de la condensation renferment, outre la nicotine libre, d'autres bases indéterminées et surtout de l'ammoniaque. Pour séparer la nicotine, il faut d'abord se débarrasser de l'excès d'eau ; on neutralise exactement toutes ces bases par de l'acide sulfurique et l'on peut ainsi, par évaporation, réduire la solution autant que l'on veut. Lorsqu'elle est suffisamment concentrée, elle est traitée par une dissolution éthérée d'ammoniaque qui déplace la nicotine ; cette base étant insoluble dans une solution de sulfate d'ammoniaque, vient aussitôt nager à la surface et se séparer ainsi d'une manière très nette sous forme de solution éthérée. Une simple rectification permet de l'amener à un état de pureté suffisante.

Méthode Pibram. — Le tabac est pulvérisé grossièrement et mis à digérer pendant vingt-quatre heures dans l'eau acidulée à l'acide sulfurique ; on passe et on exprime. On ajoute une certaine quantité de poussier de charbon et on évapore le tout en consistance extractive. On fait en sorte de pouvoir amener la dessiccation par une douce chaleur à un point tel qu'on puisse réduire le tout en poudre fine. Cette poudre est mise à digérer pendant vingt-quatre heures dans de l'alcool à 90°. La solution est filtrée, l'alcool distillé et le résidu repris par l'eau. On constate alors la formation d'un dépôt résineux coloré, où surnage un liquide jaunâtre contenant de l'ammoniaque et de la nicotine. On retire cette base et on la purifie par les procédés déjà donnés.

Méthode Laiblin. — Laiblin recommande de diviser en poudre grossière les feuilles de tabac, et de les traiter par l'eau. Au bout de vingt-quatre heures le liquide est évaporé à moitié, on filtre, on presse et on traite de nouveau les feuilles par l'eau.

Le produit aqueux est concentré au tiers et additionné de chaux éteinte, dans la proportion de 1/10 de chaux par rapport au poids de tabac traité ; on distille tant que le produit distillé présente l'odeur de nicotine.

Le produit distillé est saturé par l'acide oxalique, on évapore à consistance de sirop épais, et la masse saline est additionnée d'une solution de potasse caustique qui décompose l'oxalate de nicotine. On sépare la nicotine et on agite l'eau mère avec de l'éther. La solution éthérée de nicotine est soit distillée, soit évaporée spontanément.

On termine comme dans l'un des procédés précédents.

Méthode employée dans les manufactures. — Les eaux provenant de la

macération du tabac dans les manufactures contiennent par kilogramme 20 grammes, et même beaucoup plus, de nicotine.

Pour extraire la nicotine de ces eaux de fabrication, on les sature de sel marin afin de diminuer la solubilité de la nicotine ; on précipite par un excès de soude et on enlève la nicotine avec l'éther.

Pour éviter que le mélange s'émulsionne on ne doit point agiter, mais imprimer aux vases qui contiennent le liquide riche en nicotine un léger mouvement circulaire. De cette façon, l'éther dissout, au bout d'un temps assez long, la nicotine en solution dans la liqueur alcaline. On sépare l'éther, on le distille et il reste de la nicotine sensiblement pure.

Nous citerons encore les procédés ci-dessous :

1° On peut retirer la nicotine de ces résidus en leur ajoutant un excès de soude caustique après les avoir saturés de sel et en distillant dans un courant de vapeur d'eau.

2° Les eaux de fabrication sont saturées d'acide chlorhydrique et évaporées à un petit volume. On ajoute alors de la soude et on obtient de la nicotine brute. On la purifie en la salifiant avec de l'acide sulfurique, et en lavant le sulfate formé avec de l'éther.

On dégage ensuite la nicotine et on la distille dans les conditions indiquées déjà.

3° Cahours et Étard dissolvent la nicotine brute dans un excès d'acide sulfurique dilué, agitent cette solution concentrée de sulfate avec de l'éther, et décomposent ensuite le sulfate par la potasse.

Action physiologique. — L'action physiologique de la nicotine a été étudiée par Brodie, Van Praag, Rouget, et spécialement par Orfila, Cl. Bernard, Hirschmann et Rabuteau. Cazin a fait des travaux de ces savants une analyse remarquable par la netteté et la précision avec laquelle elle est présentée. C'est un tableau exact et fidèle des connaissances physiologiques que l'on possède sur cette substance, et que nous complétons par les découvertes et observations faites dans ces derniers temps.

La nicotine est un des poisons les plus violents qui existent. Brodie avait déjà fait remarquer qu'une goutte appliquée sur la langue d'un chat amène la mort en deux minutes. Berselius constata qu'une seule goutte tue un chien. Cl. Bernard a démontré que tous les animaux sont soumis à son action ; il l'a essayée sur des mammifères, des oiseaux, des reptiles, etc., et toujours avec le même résultat. Il a observé que quelques gouttes tombant sur la cornée d'un animal le tue presque instantanément. Les oiseaux, en raison de l'activité plus grande de leur circulation, succombent plus promptement encore. L'action toxique a lieu, sur quelque point que l'on dépose le poison, avec une

rapidité proportionnée à la faculté d'absorption dont jouit l'organe impressionné. A la peau cette absorption doit être favorisée par des frictions. L'effet local, considéré comme caustique, comme irritant par Stass et Albers, est nul, si l'on en croit Van Praag. L'effet secondaire se porte sur le cerveau et la moelle ; il se traduit par une incitation puissante des centres nerveux, amenant à la suite les phénomènes multiples que nous allons décrire.

Les animaux soumis à l'influence de la nicotine sont aussitôt pris d'un tremblement de tout le corps, ils tombent en poussant un cri. Tout leur être est agité de convulsions violentes; leur tête, fortement ramenée en arrière, exprime la souffrance; la respiration s'embarrasse; la cage thoracique est agitée de mouvements désordonnés et violents. Le cœur accélère ses battements. Les chevaux surtout sont dans un état effrayant, et, bien qu'ils restent debout sur leurs jambes raidies, ils sont comme furieux, se cabrent, se couchent et sont agités de mouvements désordonnés.

Cet ensemble de phénomènes se rattache suivant Vulpian à un état convulsif spécial, caractérisé par des contractions irrégulières disséminées dans tout le système musculaire. Bientôt les convulsions cessent ; après la période d'excitation spasmodique survient une période de calme caractérisée par une paralysie généralisée, quelquefois précédée de tremblements particuliers.

On dirait que le système nerveux violemment surexcité par le poison dépense en quelques instants tout son pouvoir d'impulsion ; puis, désarmé, laisse la mort achever son œuvre.

Examinons maintenant l'effet de la nicotine sur les différents systèmes.

Le système musculaire, comme nous venons de le voir, est le premier impressionné; les fibres musculaires restent dans un état de contraction comme tétanique ; elles ne sont pas affectées de paralysie ; leur faculté contractile n'est pas anéantie, mais maîtrisée par l'excitation puissante que le poison exerce sur la moelle et sur la moelle allongée ; elles ne répondent plus aux influences qui les mettent ordinairement en jeu. Dans la seconde période, lorsque le relâchement se produit, la motricité nerveuse diminue peu à peu pendant que l'irritabilité musculaire subsiste.

La fonction respiratoire reçoit de la nicotine une modification caractéristique.

La respiration s'accélère, les phénomènes mécaniques augmentent d'énergie.

Les phénomènes chimiques sont, au contraire, entravés dans leur manifestation.

La rapidité des mouvements thoraciques est accompagnée d'un bruit particulier, comme râlant, que Van Praag attribue à un rétrécisement des voies aériennes et que Cl. Bernard rapporte à des contractions précipitées du

diaphragme. Ce dernier phénomène s'observe surtout avec netteté quand on a expérimenté avec des doses très faibles. A l'approche de la mort, la respiration se ralentit.

Quant au système vasculaire, la nicotine agit sur le cœur, dont elle accélère les battements qui deviennent ainsi tumultueux et plus énergiques sur les gros vaisseaux qu'elle contracte ; sur les capillaires, qu'elle fait resserrer.

Lorsqu'on place sous le microscope la membrane interdigitale d'une grenouille soumise au poison, on voit se produire une déplétion des petites artères qui se rétrécissent au point de se vider complètement. Cependant le cœur continue à battre avec énergie, ce qui prouve, ainsi que l'a avancé Cl. Bernard et contrairement à l'opinion de Vulpian, que dans les petits vaisseaux est l'obstacle.

Cette contraction des fibres cellules des vaisseaux est l'analogue de celle que la nicotine détermine dans le système musculaire ; elle est le résultat de l'excitation transmise aux nerfs vaso-moteurs.

Après la mort, le cœur continue à battre. Ce fait, déjà signalé par Brodie, est admis de tous les physiologistes. Rouget a démontré que chez les grenouilles empoisonnées par l'agent qui nous occupe, les pulsations du cœur persistent longtemps après que toute trace d'excitabilité a disparu dans les muscles locomoteurs. Il a aussi trouvé que lorsque ces battements deviennent plus faibles et plus rares, l'action directe de la nicotine les ranime instantanément.

Les sécrétions sont sensiblement modifiées. Sur neuf expériences, Van Praag a constaté quatre fois un flux abondant de salive ; il n'a rencontré d'augmentation dans les selles et des vomissements que dans les cas terminés par la guérison. La sécrétion urinaire n'a présenté aucun changement appréciable.

En expérimentant sur un chien adulte de forte taille ayant reçu 3 gouttes de nicotine pure dans une plaie sous-cutanée faite à une cuisse, on a observé, indépendamment de l'accélération des battements cardiaques et des mouvements respiratoires, une sorte d'aveuglement ; le globe oculaire semblait renversé ; mais, en examinant de plus près, on voyait que c'était la troisième paupière qui était entièrement tendue et recouvrait les deux tiers internes et inférieurs de l'œil, de telle façon que l'animal n'y voyait pas. Ayant injecté sous la peau de la poitrine, chez un chien de forte taille, 10 gouttes de nicotine altérée par le temps et la lumière, dissoutes dans 1 gramme d'eau, Rabuteau a constaté des symptômes du même ordre, mais réellement effrayants. Il semblait qu'on eût arraché les yeux à ce chien, tellement ils étaient enfoncés dans l'orbite ; la pupille, revêtue par la troisième paupière,

ne se voyait plus, mais en écartant les voiles qui la recouvraient, on remarquait que l'iris était complètement effacé. Or, on observe les mêmes effets en galvanisant les ganglions ou les rameaux du sympathique tributaires de l'iris. Cet appareil symptomatique formidable dura moins d'une heure; les battements cardiaques perdirent de leur fréquence et les yeux de l'animal revinrent évidemment peu à peu à l'état normal. (Ce résultat tient à ce que la nicotine, principe volatilisable, s'élimine vite. C'est pourquoi nous pouvons nous intoxiquer chaque jour avec le tabac, les effets du principe actif de cette substance disparaissant rapidement par suite de son élimination.)

Jusqu'à ces derniers temps les observations étaient restées très contradictoires au sujet de l'action de la nicotine sur la pupille. Orfila, Cl. Bernard, Van den Corput ont signalé la dilatation de la pupille comme s'étant montrée chez des mammifères soumis à l'action du poison. Van Praag dit que tout d'abord la pupille se dilate, puis se rétrécit; Reil avait observé la succession inverse des phénomènes. Braunn, enfin, avait constamment rencontré l'atrésie.

La plupart de ces observations avaient été faites concurremment avec des expériences portant sur l'ensemble des symptômes d'intoxication. S'appliquant à résoudre la question en litige, Hirschmann a institué un grand nombre d'expériences spéciales. Le résultat de ces recherches peut se résumer ainsi : Rétrécissement constant, soit que l'agent ait été appliqué directement sur l'œil, soit qu'il ait été introduit dans l'économie par une autre voie. Ce rétrécissement atteint rapidement son maximum d'intensité et diminue légèrement quelque temps après, il reste ensuite stationnaire, puis s'efface graduellement.

Tels sont les principaux symptômes qu'on observe chez les animaux et qu'on peut observer également chez l'homme, notamment l'accélération des battements cardiaques et des mouvements respiratoires. Mais il en est d'autres que nous devons signaler, tels que la céphalalgie, les vertiges, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements (qui sont rares), la diarrhée (qui est très fréquente et très forte). Le visage devient pâle; le corps, notamment le front et les mains, se couvre d'une sueur froide; les mouvements volontaires sont difficiles; les battements cardiaqucs et les mouvements respiratoires qui étaient rapides d'abord se ralentissent, et la mort a lieu le plus souvent par asphyxie avec ou sans convulsions.

Effets thérapeutiques. — L'action dépressive de la nicotine sur le système nerveux et surtout ses effets relâchants sur le système musculaire, dit Gubler, indiquent l'emploi de cet alcaloïde dans les affections où le symptôme principal est le spasme musculaire simple ou tétanique, intermittent ou continu.

On l'a employé dans beaucoup de cas. Le tabac qui lui doit son action, a été conseillé dans le traitement d'une foule d'affections. Mais ses qualités anodines, diurétiques, émétiques ou cathartiques sont trop incertaines et environnées de trop d'inconvénients pour qu'il soit raisonnable de les rechercher.

A l'extérieur, on a recommandé la teinture de nicotine contre les douleurs névralgiques.

Dans un cas de paralysie pour lequel on avait employé inutilement un grand nombre de traitements on l'a employée avec succès en injections.

Les *Archives générales de médecine* ont rapporté deux cas de tétanos traités par la nicotine. Dans le premier cas, il s'agissait d'un tétanos traumatique très grave, datant de six à sept jours. Le malade prit plusieurs gouttes de nicotine qui n'empêchèrent pas l'issue fatale mais qui amenèrent le relâchement immédiat des muscles, une diminution dans les douleurs et l'abaissement du pouls. Dans le second cas, il s'agissait d'un tétanos idiopathique généralisé depuis plusieurs jours. Ce malade prit 44 gouttes de nicotine dans l'espace de onze jours et guérit.

Haughton avait conçu l'idée de ce traitement en apprenant les bons effets que le Dr O'Reilly, de Saint-Louis, avait retirés d'une infusion de tabac dans le traitement d'un empoisonnement par la strychnine. Le Dr O'Beirne, de Dublin, a employé aussi avec succès la nicotine dans le traitement du tétanos traumatique.

Suivant Van Praag aucune classe de maladies n'est plus appropriée à la nicotine que les dermatoses chroniques, dans lesquelles on désire souvent obtenir une excitation énergique suivie d'un abaissement de la vitalité pour faire cesser le travail morbide.

Dans tous les cas, il est prudent de ne recourir à la nicotine que lorsque tous les moyens ont échoué. On doit, en général, la proscrire dans tous les cas où la vie n'est pas mise en péril par le mal spontané et dans tous ceux où les forces vitales sont déjà profondément déprimées et la circulation languissante. Ainsi Gubler, qui fait autorité, ne l'admet ni dans la constipation simple, ni dans la rigidité du col utérin, ni dans les états soporeux et asphyxiques, ni dans les affections vermineuses, parce qu'elle constitue dans ces cas une arme à deux tranchants qui peut être funeste au malade, ni dans le phimosis et le paraphimosis, l'érysipèle, l'ascite et l'anasarque, parce que le moyen est sans efficacité. Il n'en voit guère l'utilité dans la dysurie et l'ischurie, alors même qu'on peut les supposer dépendre d'un spasme du corps vésical. Mais il la considère comme appelée à rendre de réels services dans les convulsions toniques, et particulièrement, à l'exemple d'Haughton, dans le

tétanos, dont Curling rapporte dix-neuf cas de guérison par ce moyen.

On peut également l'essayer dans l'épilepsie compliquée et dans quelques autres états convulsifs, tels que l'asthme et le spasme de la glotte.

Doses. — L'énergie redoutable de la nicotine et les dangers que présente son absorption commandent une grande prudence dans son administration comme médicament.

A l'intérieur, il faut débuter par des doses très petites. Van Praag a avancé que 2 centigrammes 1/2 n'étaient jamais mortels chez l'homme. Haughton a été jusqu'à prescrire 3 gouttes dans la journée à quelques heures d'intervalle.

Quoi qu'il en soit, nous insistons tout particulièrement sur la surveillance infinie et la prudence extrême que réclame l'administration d'un médicament d'un maniement si difficile et si dangereux, et nous nous demandons même si l'extrême gravité des cas autorise suffisamment à en recommander l'emploi. Il faudrait, à notre avis, des succès bien établis et plus nombreux pour justifier une thérapeutique aussi aventureuse.

Formules :

Gouttes.

Nicotine	6 gouttes.
Alcool.	10 grammes.
Eau	80 —

Dose, une à deux cuillerées à soupe dans la journée ; on peut dans le tétanos aller jusqu'à trois.

Injection. (Pavési.)

Nicotine	60 centigrammes.
Eau distillée	360 grammes.
Mucilage	30 —

Avec 15 grammes, puis 30 grammes par jour de cette dissolution en injection dans la vessie contre la paralysie de cet organe.

Réveil fait observer que la dose prescrite est trop élevée. On sait que la muqueuse vésicale est douée d'une faculté très peu marquée d'absorption ; malgré cela, l'absorption se fait et des accidents des plus graves pourraient survenir à la suite de ces injections.

Teinture de nicotine. (Growe.)

Nicotine	1 gramme.
Alcool faible	50 grammes.

On imbibe des compresses qu'on applique sur les points douloureux.

Toxicologie. — Introduite dans l'estomac, la nicotine a pour effet primitif ou direct de déterminer de l'irritation, des nausées, des vomissements, des coliques violentes, des déjections alvines abondantes, l'inflammation du tube digestif. Lorsqu'elle a passé dans le torrent de la circulation, elle agit sur le système nerveux et produit des vertiges, du trouble de la vue, une céphalalgie persistante et un état profond de prostration accompagné de sueurs froides alternant avec un état convulsif ou des tremblements de tout le corps. Quelquefois, elle augmente l'action des reins ou celle de la peau et provoque une diurèse douloureuse ou des sueurs abondantes. Si elle a été absorbée en assez grande quantité pour que la mort s'ensuive, celle-ci est précédée d'un moment de calme trompeur, mais le malade pâlit, s'anémie profondément, s'affaisse insensiblement et s'éteint.

Tel est le tableau de l'ensemble des phénomènes qui constituent l'intoxication aiguë par la nicotine.

Examinons maintenant avec Cazin l'empoisonnement chronique par la nicotine et étudions l'action nuisible de cette substance chez le priseur, le chiqueur, le fumeur et chez les ouvriers employés dans les manufactures de tabac :

Priseurs. — Le tabac à priser ou mieux son principe actif la nicotine appliquée sur la muqueuse olfactive y détermine un sentiment de titillation et de picotement suivi d'une sécrétion plus abondante, non seulement des glandes de la pituitaire, mais aussi des glandes voisines, à moins que les parties ne soient accoutumées à son action par un long usage. Le plus souvent, en effet, l'habitude de priser devient une servitude, un besoin impérieux, mais l'irritation répétée que causent le tabac et son principe actif affaiblit l'odorat, l'hyperémie qu'il produit prédispose aux affections ulcératives ou hyperplasiques. Puis, lorsque l'usage a produit l'émoussement, le priseur doit aspirer fortement le tabac pour le faire monter à la partie supérieure des fosses nasales où la pituitaire conserve encore quelque sensibilité. De là, par suite de la descente des mucosités, une partie de ce tabac tombe dans le pharynx, dans l'œsophage, et finalement dans l'estomac. Dans ces organes, il agit à la fois comme irritant et comme poison âcre et produit l'inflammation.

Les effets secondaires de l'habitude de priser sont des vertiges, des maux de tête, des tremblements et même l'apoplexie.

Lanzoni rapporte l'histoire d'un soldat qui avait contracté une telle habitude de prendre du tabac qu'il en consommait jusqu'à 3 onces par jour. A l'âge de trente-deux ans, il commença à être atteint de vertiges, bientôt suivis d'une apoplexie violente qui l'emporta. Le même auteur cite encore le

cas d'une personne que l'usage immodéré du tabac rendit aveugle et ensuite paralytique.

Chomet cite l'exemple d'un de ses amis qui, ayant pris une trop forte prise de tabac, tomba à l'instant en défaillance, avec une sueur froide et des accidents qui firent craindre pour sa vie.

Les grands priseurs tombent quelquefois dans une espèce d'imbécillité. J'ai connu, dit Merens, de ces priseurs intrépides qui étaient dans une sorte d'abattement continuel qui, la bouche béante et les narines étoupées d'une croûte noire, ne savaient que fouiller sans cesse dans leur tabatière et conservaient tout juste assez d'instinct pour cette action machinale.

Chiqueurs. — Le petit nombre de gens qui mâchent le tabac n'éprouvent pas souvent de funestes effets de leur sale habitude, par la raison qu'ils rejettent la salive. S'ils agissaient autrement et l'avalaient, ils épuiseraient toute la série des phénomènes qui suivent l'ingestion de la nicotine. La muqueuse buccale, lorsqu'elle est intacte a un pouvoir absorbant presque nul; malheureusement, l'usage prolongé de la chique l'irrite souvent et il peut alors se produire des cas d'intoxication qui cependant ont été très rarement notés. On en connaît deux cités par W. Scott et Marchal, de Calvi.

D'après quelques auteurs, le cancer de l'estomac aurait souvent pour cause la funeste habitude de chiquer.

Fumeurs. — Les effets de la nicotine sont surtout très manifestes chez les fumeurs inexpérimentés ou chez ceux qui, pour la première fois, sont enveloppés d'une atmosphère chargée de fumée de tabac. Les accidents sont plus fréquents dans ce cas que dans l'acte de priser, parce que, ainsi que l'a fait remarquer Bichat, dans son cours manuel de matière médicale, le poison passe avec l'air dans les voies aériennes. Ce poison, lorsqu'on n'en a pas l'habitude, peut produire les phénomènes les plus divers, depuis l'indisposition la plus légère jusqu'à l'intoxication aiguë et la mort.

De la langueur, un malaise général, de la sécheresse de la gorge, un trouble dans les idées se produisent plus ou moins rapidement. Surviennent ensuite de la pesanteur de la tête, des vertiges, des tintements d'oreilles, des défaillances, puis le sujet est pris de tremblements nerveux. Sa face décolorée se couvre d'une sueur froide et visqueuse; il se produit de fréquentes envies d'uriner, des nausées, des douleurs gastralgiques. Ces phénomènes sont les avant-coureurs du vomissement qui rarement amène du soulagement. Le pouls est petit, fréquent, serré, intermittent. La respiration est laborieuse et suspirieuse; puis des coliques aiguës déchirent les entrailles et se terminent par des évacuations alvines, abondantes et fétides. Le calme revient alors; mais la faiblesse subsiste. Le sommeil se produit et le réveil

amène un soulagement qui n'est troublé que par une céphalalgie sus-orbitaire plus ou moins intense. Les symptômes ne s'arrêtent pas toujours là; il se produit des symptômes plus graves de congestion cérébrale dont la paralysie est le résultat. Ces phénomènes peuvent amener la mort. On connaît le fait relatif aux deux frères dont parle Helwig, qui moururent dans un état léthargique pour avoir vidé en fumant l'un dix-sept et l'autre dix-huit pipes de tabac.

Marshall Hall rapporte qu'un jeune homme fut pris de crampes et de convulsions pour avoir fumé dix pipes.

Roques cite le cas suivant : Un vigneron, qui avait été soldat, fit la gageure, avec un de ses voisins, de fumer une après-midi et de suite vingt-cinq pipes de tabac, quoiqu'il n'en fumât ordinairement que trois ou quatre par jour. Il gagna son pari; mais au bout de quelques heures, il fut saisi d'un étourdissement avec perte de connaissance et des vomissements continuels. Il recouvra la santé, mais il fut longtemps tourmenté par de violents maux de tête.

Ce sont là des faits exceptionnels et comme excès et comme faits produits.

Chez les fumeurs de profession, on observe des altérations locales de la muqueuse buccale et des symptômes généraux qui frappent les appareils de la digestion, de la circulation, de la respiration et de l'innervation. Le fumeur éprouve une sensation continuelle de chaleur dans la bouche et dans la gorge qui pousse à la soif. Ses lèvres et ses gencives sont enflammées, ses dents deviennent jaunes et prennent une teinte enfumée, leur émail s'altère, le frottement du tuyau de la pipe arrive même à user complètement les canines. Son contact, surtout lorsqu'on use de la pipe dite « brûle-gueule », et l'huile empyreumatique qui en sort produisent sur la muqueuse de l'érythème ou même des aphtes et des ulcérations. Il s'ensuit aussi quelquefois une altération de l'épithélium qui devient épais et blanchâtre, puis passe à l'état d'épithélioma grave. Le brûle-gueule, en effet, est reconnu comme une des causes les mieux établies du développement du cancer épithélial, papilliforme.

D'après une statistique due à Leroy, le cancroïde des lèvres figure à peine pour un centième chez la femme, tandis que chez l'homme la proportion monte à plus d'un vingt-sixième. Le cancer de la langue pourrait, comme ce dernier, mériter le nom de cancer des fumeurs.

Cette action irritante locale a engagé Diday à prohiber formellement le tabac dans la syphilis, car il entretient les plaques muqueuses par cette irritation constante. Bien plus, il propage le virus, car un tuyau de pipe peut le transporter et le transmettre.

La sécrétion des glandes buccales et celles des glandes salivaires est aug-

mentée; l'expuition fréquente qui en est la conséquence est repoussante et finit par épuiser.

L'haleine contracte une odeur caractéristique des plus répugnantes.

Les fonctions digestives sont troublées; si la fumée de tabac est quelquefois un léger excitant de la digestion par l'abondance de la sécrétion gastrique qui paraît sympathiquement liée à celle de la salive, il est patent que l'habitude qui nous occupe détermine de la lenteur dans les digestions, de la dyspepsie flatulente ou acide; on l'a aussi accusée d'être une des causes efficientes du cancer de l'estomac.

L'usage prolongé du tabac et de son principe a sur les mouvements du cœur une action qui, pour ne pas être constante, n'en est pas moins manifeste. Le pouls est désordonné et affecte le type cérébral. Il résulte des observations d'Émile Decaisne que sur quatre-vingt-huit fumeurs incorrigibles, il s'est rencontré vingt et un cas d'intermittence du pouls, indépendante de toute lésion organique. Cet auteur pense que l'abus du tabac à fumer peut produire sur certains sujets cet état d'intermittence qu'il propose d'appeler narcotisme du cœur.

D'après Edward Smith le danger devient réel lorsque l'organe central de la circulation est le siège d'une affection plus ou moins grave; dans ces cas, l'usage du tabac précipite le mal et rapproche beaucoup le terme fatal.

La circulation capillaire se trouve aussi impressionnée, les joues sont rouges et les conjonctives congestionnées. Il n'est pas rare d'observer des apoplexies qui n'ont pas d'autre cause.

Du côté des organes de la respiration, il se rencontre peu de modifications. Beau a rassemblé un certain nombre de faits tendant à prouver l'influence de la pipe et du cigare sur la production de l'angine de poitrine. Ces faits, dont l'interprétation est peut-être un peu hasardée, demanderaient à être étayés par de nouvelles observations.

C'est sans contredit sur le système nerveux que l'on accuse le principe actif du tabac de porter, avec le plus d'intensité, son influence pernicieuse.

Il n'est pas d'imprécations que l'on n'ait proférées contre lui à ce sujet.

Jolly, dans une très intéressante communication à l'Académie de médecine, a résumé tous les griefs et lui a fait son procès en forme. Selon cet éloquent académicien, outre l'état d'hébétude momentanée dans laquelle se plonge, s'absorbe le fumeur, ce dernier, en obéissant à sa funeste passion, irait au-devant des affections cérébrales les plus graves : congestions, vertiges, affaiblissement nerveux, paralysie des extrémités inférieures.

Les statistiques médicales ont établi que les affections des centres nerveux, les maladies mentales, les paralysies générales et progressives et les

ramollissements du cerveau et de la moelle augmentent dans une proportion réellement effrayante. Guislain avait déjà signalé l'influence du tabac sur le développement des paralysies générales.

D'accord avec la physiologie, qui enseigne que la nicotine porte surtout son activité sur la fibre motrice, Jolly a trouvé que les paralysies étaient surtout musculaires. Nous pourrions multiplier les exemples et parler des cas d'épilepsie publiés par Ch. Bastings, d'ataxie locomotrice cités par Michea, qui n'avaient d'autre point de départ que l'abus de la nicotine. La nicotine par son usage chronique se contente souvent de favoriser le développement du nervosisme.

Sans vouloir accepter la véracité complète de ce tableau, dont les couleurs sont si sombres, il faut bien reconnaître que l'usage immodéré du tabac et par conséquent de son principe délétère engourdit l'intelligence et diminue manifestement l'excitation des facultés d'expression orale et mimique.

Pour en finir avec toutes les invectives publiées contre le tabac, nous devons citer la production de l'amaurose signalée par Mackensie dans son traité des maladies des yeux, puis par Sichel, Hutchinson, Wordsworth, et de l'amblyopie qui a fait l'objet de la part du Dr Martin, d'un travail consciencieux s'appuyant sur de nombreuses observations.

Ouvriers des manufactures. — Les ouvriers qui débutent sont presque tous, surtout les femmes et les enfants, pris de céphalalgie plus ou moins intense, de vertiges, de cardialgies, de crampes d'estomac, de nausées et même de vomissements. Il y a en même temps sentiment profond de lassitude et inappétence. L'ensemble de ces phénomènes, qui durent de un jour à huit jours se termine, généralement par des évacuations abondantes, puis la santé rentre dans le calme.

Ces symptômes sont peu marqués, si le sujet ne s'expose pas à absorber pendant trop longtemps les émanations nicotiques, sur la peau et les poumons.

Suivant plusieurs auteurs et, à leur tête, nous citerons Mélier et Loiseleur-Deslongchamps, l'action nocive du tabac et de son alcaloïde ne s'arrêterait pas là. Il se développerait une intoxication chronique qui imprime à la constitution un cachet particulier, un changement profond spécial. Il consiste particulièrement dans une altération du teint; ce n'est pas une altération simple, une pâleur ordinaire; c'est un aspect gris, avec quelque chose de terne; une nuance mixte qui tient de la chlorose et de certaines cachexies.

Comme dans la chloro-anémie le sang contiendrait moins de globules et recouvrerait sa composition normale par l'usage du fer.

Plusieurs praticiens, entre autres Berruti, professeur à l'université de

Turin, et Igonin, médecin de la manufacture de tabac de Lyon, affirment, d'après leurs observations, que le fait de l'empoisonnement chronique par la nicotine dans les manufactures de tabac est une erreur d'observation.

Disons, toutefois, que les émanations de nicotine peuvent suffire pour produire des douleurs de tête intenses, des vertiges, des tremblements, des vomissements opiniâtres. Ramazzini cite le fait d'une jeune fille qui eut tous les symptômes initiaux de cet empoisonnement pour s'être reposée sur des paquets de tabac en corde. Fourcroy, dans la traduction de l'ouvrage de ce dernier auteur, rapporte le cas de la petite fille d'un marchand de tabac qui mourut dans des convulsions affreuses pour avoir couché dans un endroit où on avait râpé une grande quantité de tabac.

Que l'usage du tabac ait lieu en le prisant, le fumant ou le chiquant, il est certain que l'absorption de la nicotine se fait parfaitement. On a trouvé ce corps dans les principaux organes de chiqueurs, priseurs et fumeurs endurcis.

Lésions anatomiques. — Dans certains cas, dans l'empoisonnement par la nicotine, on a trouvé des altérations des premières voies. Dans d'autres, il n'a pas été rencontré de lésions locales, quoique la nicotine possède des propriétés irritantes comparables à celles des alcalis minéraux. A l'autopsie du jeune G. Fougnies, empoisonné par le comte de Bocarmé, on trouva la langue volumineuse et tuméfiée, d'un noir bleuâtre à sa face supérieure sur un côté seulement, celui où avait coulé la substance corrosive. La muqueuse de cet organe était ramollie et friable. Le reste de la muqueuse buccale était cautérisé et se détachait avec la plus grande facilité; il en était de même des muqueuses du pharynx et de l'œsophage. La muqueuse de la voûte palatine était blanche; celle du pharynx, de l'œsophage, ainsi que celle de l'estomac, étaient rouges et injectées. On remarquait dans le grand cul-de-sac, et autour de l'ouverture pylorique, de larges plaques livides, noirâtres, circonscrites, qui comprenaient les couches muqueuse et musculaire. Les vaisseaux du péritoine recouvrant l'estomac étaient remplis d'une masse coagulée, noire, ressemblant à du sang que l'on aurait traité par l'acide sulfurique ou par l'acide chlorhydrique concentré. Le duodénum était fortement injecté, mais il ne présentait pas les plaques livides qu'on observait dans l'estomac. Les poumons, sains d'ailleurs, étaient seulement un peu plus gorgés de sang qu'à l'état normal. Le cœur était également sain et rempli de sang. Ce liquide, ainsi que celui qui se trouvait dans les poumons, était partout noir et fluide.

Dans un cas plus récent observé par Fonsagrives et Besnon à l'hôpital militaire de Cherbourg, chez un individu qui s'était suicidé, les voies digestives ont été trouvées intactes dans toute leur étendue.

Dans les cas où l'intoxication a été produite par le tabac, le sang est également noir et fluide. A ce caractère qui est constant, il faut joindre l'hypérémie fréquente des méninges cérébro-spinales, du foie et des reins, puis d'autres caractères qui varient suivant la manière dont le tabac a été employé. A-t-il été ingéré dans l'estomac, la muqueuse de cet organe et celle de l'intestin sont rouges et présentent des suffusions, des taches ecchymotiques plus ou moins considérables. Le tabac a-t-il été pris en lavement, l'action irritante locale peut être assez faible pour que l'intestin ne présente aucune rougeur.

Nous avons vu les frères Helwig succomber après avoir fumé, l'un dix-sept et l'autre dix-huit pipes de tabac. On ne trouve pas de cas semblables dans les annales de toxicologie. Toutefois, d'après les calculs de Melsens, l'inspiration de la fumée provenant d'une demi-once de tabac suffirait pour amener la mort. En effet, ce chimiste a trouvé dans la fumée de $4^{k}5$ de tabac de Virginie de qualité supérieure, 30 grammes de nicotine, soit 1 décigramme de ce poison pour une demi-once de tabac. Heureusement, la fumée ne pénètre qu'en faible quantité dans les voies respiratoires et la nicotine qui se condense dans la bouche est rejetée en général avec la salive.

Briant après avoir intoxiqué des chiens en leur faisant respirer de la fumée de tabac à l'aide d'un appareil muni de soupapes, a trouvé chez ces animaux le sang tout à fait rutilant, tandis que, comme nous l'avons vu, le sang dans l'intoxication par la nicotine et le tabac est complètement noir. On explique ce fait curieux en attribuant la mort non pas à la nicotine, mais à l'oxyde de carbone qui se produit dans la combustion du tabac.

On ne perçoit pas l'odeur de la nicotine en ouvrant le cadavre des animaux intoxiqués par la fumée de tabac. On peut facilement la percevoir en faisant l'autopsie de sujets morts empoisonnés par la nicotine ou le tabac.

Traitement. — La nicotine agissant avec une rapidité foudroyante, il est de toute nécessité d'opposer à ses ravages un traitement prompt et énergique. On doit faire vomir immédiatement ou retirer à l'aide d'une pompe gastrique la substance contenue dans l'estomac.

On prescrirait ensuite, pour neutraliser le poison, l'iodure de potassium ioduré, le tannin ou les substances qui contiennent ce principe, par exemple une infusion de café vert, de café torréfié, d'écorce de chêne ou de quinquina. On retirerait ensuite ces infusions à l'aide de la pompe gastrique. Suivant Berruti et Vella, le tannin serait inefficace; mais s'il est vrai que le tannate de nicotine se dissolve assez facilement dans l'acide chlorhydrique étendu, par conséquent dans celui du suc gastrique, il n'en est pas moins vrai que l'absorption du poison se trouve retardée, ce qui est d'une importance

extrême. On a conseillé l'usage des acides (acide acétique), des sucs et fruits acides (suc de citron) dont les effets peuvent s'expliquer par la transformation de la nicotine, principe éminemment diffusible, en acétate, citrate, etc., de nicotine moins diffusibles. On administrerait des lavements acides et l'on ferait des affusions froides sur la tête. On pratiquerait la respiration artificielle s'il était besoin. Enfin, dans le but de chasser de l'organisme le poison qui aurait pénétré dans le sang et qui s'élimine d'ailleurs assez vite par les voies respiratoires, on administrerait des diurétiques, notamment des boissons alcooliques. Dans les expériences de Van Praag, les animaux empoisonnés par la nicotine ne mouraient pas lorsqu'ils urinaient beaucoup.

Tels sont les soins qu'il faudrait prodiguer dans les cas d'intoxication par la nicotine en nature, cas peu fréquents, mais qui peuvent néanmoins se présenter accidentellement, par exemple lorsqu'un individu aurait avalé le liquide condensé dans le réservoir de certaines pipes. Dans les autres cas, ceux où le tabac aurait été porté dans l'estomac, on recourrait aux mêmes moyens, et lorsque tout danger immédiat aurait été conjuré, on prescrirait des boissons émollientes pour modérer l'irritation locale produite par la substance toxique. Enfin, lorsque le poison aurait été pris en lavement, on le retirerait avec la pompe qui aurait servi à l'introduire, puis on ferait dans le rectum des injections au tannin ou à l'iodure de potassium ioduré.

Recherche du poison.—La recherche de la nicotine a donné naissance, lors de l'affaire Bocarmé à l'un des plus remarquables travaux de médecine légale entrepris de nos jours ; elle a été l'origine de la méthode de Stass, qui restera comme un modèle de précision et de sagacité.

Nous avons, dans le premier volume, décrit avec tous les détails nécessaires cette méthode remarquable ; nous y renvoyons nos lecteurs.

Pour apporter un document de plus à l'étude toxicologique de la nicotine, nous donnons ci-dessous le rapport qui a été fait par Rabot, docteur ès sciences, en 1884, au sujet du sieur B..., jardinier-fleuriste à S..., qui était mort presque subitement en rentrant chez lui, vers quatre heures de l'après-midi, après avoir passé quelques heures dans son jardin.

Les symptômes avaient été effrayants et s'étaient succédé avec une extrême rapidité. Le sieur B... avait eu des vertiges, il avait accusé des douleurs abdominales très aigües, il avait éprouvé des nausées et eu des vomituritions, mais sans vomir ; sa figure était d'une pâleur extrême et par moments il avait été pris de convulsions. On avait essayé de lui faire prendre de l'eau sucrée, du lait, mais rien n'avait pu passer.

Après des évacuations alvines très abondantes, il succomba au bout d'un quart d'heure de crises entremêlées de moments de stupeur.

M. Rabot, qui avait reçu de la justice la mission de rechercher si le sieur B... était mort empoisonné et par quel poison, a procédé à l'analyse :

1° Des liquides retirés de l'estomac du sieur B... ;

2° D'une partie du foie et de la vésicule biliaire;

3° De l'urine qui remplissait la vessie;

4° D'une fiole contenant un liquide brun qu'on a dit être du jus de tabac délivré par la régie aux jardiniers pour la destruction des pucerons et autres insectes;

5° D'un enduit brun, resté au fond d'une tasse à café saisie au domicile du défunt.

Traitement de l'estomac. — L'estomac contenait environ 300 grammes de liquide brun épais, avec des morceaux de viande non digérés.

L'odeur n'avait rien de particulier.

Premier essai : 20 grammes de liquide ont été chauffés à + 70°, traités par le charbon animal bien lavé et jeté sur un filtre.

Le liquide limpide, légèrement teinté de brun, que nous avons obtenu, dit Rabot, a été additionné de quelques gouttes d'acide acétique, puis traité par la solution d'iodure de potassiun et de mercure.

Ce réactif a donné un abondant précipité indiquant la présence d'un alcaloïde.

Traitement des matières. — Tout le contenu de l'estomac a été divisé en trois parts; la première et la plus faible, 50 c. c., a servi à la recherche des poisons minéraux.

Dans la deuxième, 100 c. c., nous avons recherché l'alcool, afin de savoir si le sieur B... était en état d'ivresse au moment où il a absorbé le poison. Nous n'avons trouvé qu'une trace d'alcool et la recherche des poisons minéraux nous a donné un résultat complètement négatif.

A la troisième part, nous avons ajouté le liquide qui avait servi à la recherche de l'alcool et nous avons introduit le tout dans un ballon de verre avec un volume double d'alcool pur à 94°.

Nous avons acidifié fortement le mélange en y ajoutant 5 grammes d'acide tartrique finement pulvérisé, puis le liquide a été porté pendant une heure à la température de + 70° pour coaguler les matières albuminoïdes et favoriser l'action de l'acide.

La liqueur a été ensuite versée sur un filtre et le résidu lavé avec soin, avec quantité suffisante d'alcool à 94°.

Le liquide filtré était limpide, coloré en brun et fortement acide.

Nous l'avons introduit dans un alambic en verre, communiquant avec un ballon refroidi, dans lequel on faisait le vide avec une pompe de Gay-Lussac.

L'alambic était placé dans un bain-marie chauffé à + 70°; nous avons, au moyen de la pompe, évaporé rapidement le liquide.

L'alcool passé dans le récipient refroidi ne nous a donné aucune trace d'alcaloïde.

Le résidu liquide resté dans l'alambic donnait, au contraire, un précipité très abondant par l'iodure de potassium et de mercure.

Ce résidu était trouble et contenait des matières grasses; pour l'en séparer, nous l'avons filtré dans un filtre préalablement mouillé.

Il a passé très limpide.

Il a été évaporé de nouveau dans l'alambic, jusqu'au quart environ de son volume primitif.

Comme la première fois, l'alcool distillé n'a pas donné trace d'alcaloïde.

Le résidu a été repris par Q. s. d'alcool anhydre et le liquide filtré a été de nouveau évaporé au moyen du vide.

Nous avons repris le résidu acide de cette distillation par Q. s. d'eau distillée à laquelle nous avons ajouté la quantité de potasse nécessaire pour rendre le liquide fortement alcalin, puis le tout a été agité pendant longtemps et avec quatre fois son volume d'éther pur.

L'éther, décanté avec les précautions voulues, nous a donné la réaction des alcaloïdes.

Nous avons recommencé le traitement jusqu'à cessation de toute réaction, tant de l'éther que du liquide aqueux.

L'éther contenant l'alcaloïde a été additionné de 5 c. c. d'eau distillée et de 1 c. c. d'acide sulfurique pur, puis le mélange fortement agité.

L'éther décanté ne retenait plus d'alcaloide.

Le liquide acide, incolore, a été additionné de Q. s. de potasse pure pour le rendre alcalin, puis traité de nouveau par l'éther.

Celui-ci, décanté avec soin, a été abandonné à l'évaporation spontanée à la température de + 15° et enfin la capsule qui le contenait a été placée sous une cloche dans laquelle on a fait le vide.

Au bout de quelques heures, la capsule n'ayant plus perdu de son poids, nous avons constaté qu'elle contenait un liquide blanc jaunâtre, de consistance huileuse.

Le poids de ce liquide correspond à $2^{gr}25$ pour tout le contenu de l'estomac.

L'odeur est forte, désagréable et rappelle celle du cuir.

Quand le liquide est en très petite quantité, l'odeur est celle du tabac à priser; mais si on la respire quelques instants, elle donne lieu à des vertiges, des étourdissements et rend la respiration difficile.

La réaction sur le papier de tournesol est fortement alcaline.

Quelques gouttes dissoutes dans un peu d'éther, en présence de l'iode, donnent, au bout de quelque temps, des cristaux aiguillés de chlorure rouge rubis.

Le chlorure de platine et l'eau iodée donnent avec ce liquide un précipité jaune. On obtient avec l'acide chlorhydrique à chaud une coloration d'un rouge violet intense.

Expériences physiologiques. — Nous avons opéré sur des oiseaux, parce que nous préférions expérimenter sur des animaux à sang chaud, à respiration rapide, à circulation double et complète.

Une goutte du liquide obtenu, placée dans le bec d'un moineau au moyen d'une baguette de verre, a déterminé une mort instantanée.

L'animal fait quelques mouvements convulsifs, puis s'affaisse, se raidit en allongeant brusquement les pattes, et tout est fini en moins d'une minute. L'expérience répétée plusieurs fois a donné le même résultat foudroyant, et trois fois sur quatre l'animal est tombé sur le côté droit. La pupille est extrêmement dilatée, le sang est fluide et noir et les cavités gauches du cœur en sont généralement plus gorgées que celles du côté droit.

La vésicule biliaire et une partie du foie, traitées d'après le procédé que nous venons d'indiquer, nous ont donné des traces de nicotine.

La vessie était absolument pleine d'urine. Ce liquide, traité par le même procédé, a donné une trace de nicotine.

La fiole saisie, de 90 grammes environ, contenait un liquide brun trouble, à odeur forte, désagréable, rappelant celle du cuir et un peu celle du tabac à priser, surtout quand on en mettait une goutte dans la main. La saveur était acide, âcre, brûlante même, mais non repoussante. De cette fiole, nous avons retiré $5^{gr}60$ de nicotine.

Enfin, nous avons examiné un enduit brun foncé resté dans une tasse à café trouvée chez le sieur B...

C'est dans cette tasse que, d'après l'instruction, on aurait versé le poison, soit seul, soit mélangé à du vin.

L'enduit était sec, un peu visqueux ; son odeur rappelait celle du liquide de la fiole.

Nous l'avons traité par la même méthode, et nous en avons retiré des traces manifestes de nicotine.

Nous n'avons pu trouver aucune trace d'une substance provenant du vin.

Conclusions. — De nos expériences et des résultats exposés ci-dessus, nous concluons :

1° Que le sieur B... a succombé à un empoisonnement par la nicotine ;

2° Que, d'après les quantités comparatives de nicotine retirées de ses organes et de la fiole de jus de tabac, il a dû absorber environ 50 grammes de ce jus, c'est-à-dire ce qui manquait dans une des fioles;

3° Que la tasse saisie à son domicile paraît avoir contenu le liquide toxique absorbé par le sieur B... ;

4° Que le dépôt laissé dans la tasse ne permet pas de supposer que le liquide toxique ait été versé dans du vin;

5° Que si le sieur B... a bu le poison dans cette tasse, il l'a bu sans mélange avec un autre liquide.

Réactions. — Dans le rapport ci-dessus se trouvent consignées les principales réactions de la nicotine. Pour plus de détails, on doit se reporter plus haut à l'article qui traite des propriétés chimiques et physiques de cet alcaloïde, page 266.

EMPOISONNEMENT PAR LA NICOTINE.

Première observation. — On n'a pas oublié l'immense retentissement qu'a eu l'accusation dirigée contre le comte et la comtesse de Bocarmé. La position élevée des prévenus, la mort rapide et presque foudroyante du beau-frère de Bocarmé, Gustave Fougnies, le fait de la préparation de la nicotine par le comte et beaucoup d'autres circonstances relatées dans l'acte d'accusation et sur lesquelles nous insisterons avec détail, assignent à ce procès une place des plus importantes dans les annales judiciaires.

L'expertise présentait d'immenses difficultés. En effet, on ne savait rien des symptômes éprouvés par Gustave Fougnies dans le peu de temps qui avait précédé sa mort. On tient pour constant qu'il est mort cinq minutes environ après l'ingestion du poison. A l'autopsie, on avait constaté sur la partie intérieure du nez une profonde contusion; sur la joue gauche, de nombreuses égratignures qui paraissaient formées par des coups d'ongles; dans la région maxillaire gauche, une corrosion assez étendue entamant l'épiderme et qui semblait produite par un liquide caustique, et enfin, sur sa langue, dans la bouche, dans la gorge et dans l'estomac, des traces nombreuses qui indiquaient le passage d'une semblable substance.

De tout cela, les médecins légistes conclurent : qu'un liquide corrosif avait été ingéré, pendant la vie, dans la bouche de Gustave Fougnies et avait produit la cautérisation de toute cette cavité et d'une partie du pharynx; qu'une portion de ce liquide épanchée ou rejetée avait cautérisé la partie latérale gauche du cou et que les violences exercées sur la face et dont on retrouvait tant de traces provenaient des efforts que l'on avait dû faire pour opérer l'ingestion et pour étouffer les cris de la victime.

L'expertise médico-légale qui suivit cette catastrophe fut confiée à M. Stas. Il serait difficile de se faire une idée des expériences nombreuses auxquelles il dut se livrer pour résoudre les questions qui lui furent soumises.

Nous passerons sous silence une foule de recherches relatives à des taches de sang, des égratignures, des contusions, etc., pour ne mentionner que celles qui ont eu pour résultat la découverte de la nicotine. M. Stas en a décelé la présence sur la langue, l'arrière-bouche et le pharynx, dans les liquides de l'estomac (ils renfermaient jusque 4 décigrammes de nicotine), dans le foie et dans les poumons. Il en retrouva des traces sur un vieux pantalon porté par l'ouvrier qui aidait de Bocarmé à préparer la nicotine, et enfin dans quelques planches de bois faisant partie du parquet de la salle à manger où Gustave Fougnies avait été empoisonné.

En indiquant la marche qui avait été suivie pour découvrir la nicotine dans un des organes de Fougnies, dans l'estomac, par exemple, nous pouvons nous dispenser de faire connaître les autres analyses, les procédés suivis par M. Stas, dans ses différentes recherches, étant toujours à peu près les mêmes.

Nous croyons utile de faire suivre le rapport de M. Stas de l'énoncé des questions qui lui ont été faites dans le cours de l'instruction et des débats, questions auxquelles il a répondu avec une précision et une clarté qui ne laissèrent aucun doute dans l'esprit des juges. Ses réponses résument toute l'histoire médico-légale de l'empoisonnement par la nicotine.

Examen du cadavre. — La langue est volumineuse et tuméfiée ; la membrane muqueuse de la face supérieure présente à droite, depuis la pointe jusqu'aux deux tiers environ de la partie flottante, un aspect noir bleuâtre. Le reste de cette membrane est d'un gris noirâtre ; à gauche, la langue porte l'empreinte de deux coups de dents, et dans cette partie, il y a un peu de sang extravasé. L'épithélium s'enlève avec facilité ; la langue est ramollie, friable, excepté dans sa partie centrale, où elle a conservé sa consistance normale.

Nous ajouterons, d'après le rapport des premiers experts chargés de l'autopsie, que le reste de la membrane muqueuse buccale était rouge, cautérisé, et se détachait avec la plus grande facilité. La muqueuse de la voûte palatine était d'un blanc grisâtre, cautérisée comme la précédente, et se détachait, rien qu'en la touchant légèrement avec le dos d'un scalpel ; il en était de même de toute la membrane muqueuse de l'arrière-bouche ; celle de la partie supérieure du pharynx était rouge et injectée ; son épiderme se détachait facilement ; dans ses parties moyenne et inférieure, elle était rosée mais saine ; il en était de même de celle de l'œsophage.

La membrane muqueuse est rouge, fortement injectée ; dans le grand cul-de-sac, et autour de l'ouverture pylorique, se trouvent de larges plaques, livides, noirâtres, circonscrites, qui comprennent les membranes muqueuse et musculaire.

Les vaisseaux de la tunique séreuse sont remplis d'une masse coagulée noire, qui ressemble à du sang que l'on aurait traité par de l'acide sulfurique ou chlorhydrique concentré.

L'estomac n'offre, du reste, ni ulcérations, ni perforations ; le duodénum est fortement injecté, mais il ne présente pas les plaques livides qu'on observe dans l'estomac.

Les poumons sont gorgés d'un sang liquide excessivement noir ; ils présentent tous les caractères que l'on remarque dans l'asphyxie. Le cœur est à l'état normal ; ses cavités renferment un sang noir, qui n'est nullement coagulé. (Sur ce point, M. Stas est en contradiction avec les premiers experts ; ceux-ci disent, en effet, dans leur rapport : « Les poumons étaient « sains, seulement un peu plus gorgés de sang que dans l'état normal, et « surtout le droit. »)

Le reste de l'autopsie n'offre rien à noter de particulier.

Examen des liquides contenus dans l'estomac, les intestins et la vessie. — Ces diverses matières avaient été conservées dans de l'alcool pur. Au fond du bocal qui les renferme, se trouve une bouillie d'un gris noirâtre, dans laquelle existent des débris de viande, de chicorée en voie de digestion.

Cette masse, très acide, exhale une odeur infecte : après l'avoir fractionnée, de façon à en réserver une moitié pour des analyses ultérieures, le reste mêlé aux eaux de lavage de l'estomac est filtré, et distillé au bain-marie : on cherchait ainsi à doser l'acide acétique que l'on supposait contenu dans l'estomac.

(Il résulte, en effet, des affirmations de M. Stas que, bien loin d'être assuré, dès le début de l'instruction, qu'il aurait surtout à rechercher la nicotine, il n'en avait nullement l'idée ; et qu'il avait pensé pendant plusieurs jours à un empoisonnement par l'acide acétique.)

Voici, du reste, comment il fut conduit à chercher la nicotine. Quand le liquide que l'on avait fait distiller cessa de bouillir dans un bain d'eau à 100°, on remplaça celui-ci par un autre bain d'eau saturé de sel marin. La cornue fut maintenue dans ce milieu pendant cinquante-deux heures ; le liquide fut ainsi réduit aux deux tiers de son volume, on chauffa alors à feu nu : à mesure que le liquide se concentre, il se colore de plus en plus.

On retire une partie de ce liquide, on le soumet à divers essais, et l'on observe que, mêlé avec la potasse, il brunit et dégage une odeur animale

et vireuse en même temps : on fait un second essai, avec plus de précision.

Les liquides des deux essais sont réunis dans un petit flacon-éprouvettes, et agités avec de l'éther.

La moitié de l'éther décanté dans une capsule de verre est évaporée spontanément; elle laisse tout autour de la capsule un très léger anneau liquide incolore, d'une odeur piquante, très désagréable, prenant fortement à la gorge. Ce liquide bleuit énergiquement le papier de tournesol; mais cette coloration peut tenir à l'ammoniaque. Pour le savoir, on plonge comparativement du papier de tournesol rouge dans la solution aqueuse de cette substance et dans l'ammoniaque; on chauffe ces papiers sur une plaque métallique à 150°; au bout d'une minute, le papier bleui par l'ammoniaque est redevenu rouge, tandis que l'autre conserve sa couleur bleue pendant plus de quinze minutes.

Alors on prit ce qui restait encore de liquide dans la cornue, et après l'avoir rendu fortement alcalin, on le mélangea avec la moitié de son volume d'éther, en y ajoutant moitié environ de son volume d'eau (ce qu'on eût pu éviter en précipitant par l'alcool anhydre les matières animales tenues en dissolution), et, ajoutant de la potasse, on précipite l'alcaloïde huileux et l'éther surnage. Pour séparer l'éther et l'obtenir au fond de la cornue, M. Stas évapore le résidu dans le vide, à l'aide d'un appareil très ingénieux, dont on trouvera la description détaillée dans la partie de l'ouvrage qui a trait à la recherche chimique des poisons, dans le traité de A. Tardieu.

L'alcaloïde huileux ainsi obtenu produit sur la langue une saveur piquante de tabac, bientôt suivie d'une sensation de chaleur et même de brûlure, qui persiste assez longtemps. Chauffé dans un verre de montre, il se colore assez fortement en répandant des vapeurs irritantes, qui prennent à la gorge, en produisant une sensation désagréable de chaleur et de constriction.

La dissolution est neutralisée par l'acide oxalique : évaporée dans le vide, elle cristallise confusément. L'acide chlorhydrique, ajouté goutte à goutte à la dissolution, donne naissance à des aiguilles cristallines fines et allongées. Ces cristaux, chauffés à 100°, laissent dégager de l'acide chlorhydrique et se colorent en rouge vif. Le bichlorure de mercure précipite la dissolution en blanc. Le chlorhydrate de cet alcaloïde donne naissance, quand on y ajoute quelques gouttes d'une solution étendue de bichlorure de platine, à des cristaux d'un beau jaune (prismes rhomboïdaux quadrilatères), que l'on reconnaît être un chlorure double, soluble dans l'eau.

Une autre partie de la dissolution est neutralisée par l'acide iodhydrique,

mêlé à quelques gouttes d'une solution aqueuse de bi-iodure de potassium : il se produit ainsi un précipité couleur de kermès, qui se transforme bientôt en gouttelettes huileuses d'un rouge tellement intense qu'elles paraissent noires; lavées à l'eau et abandonnées à elles-mêmes, elles se prennent en une masse cristalline, formées d'aiguilles enchevêtrées les unes dans les autres et qui se dissolvent dans l'alcool, qu'elles colorent en rouge de sang.

M. Stas a extrait cet alcaloïde huileux avec tous ses caractères des divers organes : la langue, le liquide employé pour conserver cet organe, l'estomac et les liquides qu'il renfermait, le foie, les poumons.

A l'occasion de ces derniers organes, M. Stas fait remarquer un fait très important, au point de vue de l'élimination des poisons volatils. « Je crois, dit-il, sans cependant pouvoir rien affirmer, que la quantité d'alcaloïde que j'ai extraite du poumon est plus considérable que celle que j'ai trouvée dans le foie. Je signale ce fait parce qu'il est contraire à l'opinion, aujourd'hui assez généralement reçue, que certaines matières et surtout les substances vénéneuses, se concentrent plutôt dans le foie que dans le poumon ou dans tout autre organe. »

Les dissolutions éthérées provenant des divers organes ci-dessus mentionnés sont réunies et abandonnées à elles-mêmes, pendant un certain temps, dans un flacon bien bouché. Ensuite on les purifie à l'aide d'un appareil fort original, dû, tout entier, à la sagacité de M. Stas, et dont il est fort difficile de bien faire comprendre les dispositions, d'ailleurs très compliquées.

Dans cet appareil, les dissolutions éthérées sont soumises d'abord à l'action continue d'un courant d'hydrogène sec jusqu'à ce que l'éther soit entièrement volatilisé; alors on chauffe l'alcaloïde huileux à 200°, toujours dans un courant d'hydrogène sec; on reconnaît ainsi qu'il est volatil à 200°, sans résidu et sans altération. Ce caractère, joint à ceux que nous avons donnés quelques lignes plus haut, lèverait tous les doutes, et M. Stas put en toute certitude présenter le produit de cette dernière distillation, consistant en un liquide mobile, à peine coloré en jaune paille, sous ce titre : « Nicotine extraite des organes de Gustave Fougnies. »

Cependant, pour ajouter, s'il était possible, à la caractéristique de la nicotine, il restait, après l'avoir décelée comme substance chimique, à mettre en œuvre ses réactions physiologiques. Dans ce but, M. Stas a fait les trois expériences suivantes : deux sur des tarins, une sur un pigeon.

Première expérience. — La langue d'un tarin est touchée par un tube effilé et capillaire renfermant une petite quantité de cet alcaloïde. Au bout d'un certain temps, l'oiseau secoue la tête et éprouve des convulsions tétaniques parfaitement semblables à celles qui avaient été observées sur les chiens

tués à l'aide de la nicotine Il meurt au bout de deux minutes quarante secondes, en tombant sur le côté droit.

Deuxième expérience. — Une gouttelette infiniment petite, telle qu'il est possible d'en obtenir avec un tube effilé et capillaire, est appliquée sur la langue d'un autre tarin. Immédiatement il secoue la tête, a des convulsions tétaniques, semblables à celles qui avaient été observées chez les chiens. Il meurt au bout de trente secondes, en tombant sur le côté droit.

Troisième expérience. — Une gouttelette est mise en contact avec la langue d'un pigeon assez vigoureux. Une partie du liquide est projetée au dehors par la secousse que l'animal imprime à sa tête. Au bout de quelques secondes, il a des convulsions tétaniques semblables à celles qui avaient été observées sur des chiens. Il meurt au bout d'une minute quinze secondes, et meurt comme les autres animaux précédemment empoisonnés, toujours sur le côté droit.

Réponses de M. Stas aux questions qui lui furent posées pendant l'instruction. — 1° D. *Rechercher et constater à l'aide de l'analyse chimique, sur les matières cadavériques extraites du cadavre de Fougnies, s'il y a eu chez le défunt ingestion d'une substance vénéneuse quelconque?* — R. D'après les résultats nombreux et incontestables fournis par l'analyse chimique des organes de G. Fougnies, je conclus qu'il y a eu ingestion de matières vénéneuses.

2° D. *De quelle nature était cette substance?* — R. Les matières sont : 1° de la *nicotine*, alcali organique existant dans le tabac et un des poisons les plus violents ; 2° de l'acide acétique.

3° D. *Notamment si ce n'était pas de l'acide sulfurique?* — R. Il n'y a pas eu ingestion d'acide sulfurique.

4° D. *En quelle quantité aurait-elle été ingérée?* — R. Il m'est impossible d'indiquer en quelle quantité la nicotine a été ingérée, mais j'affirme que la quantité de nicotine que j'ai extraite de la moitié des organes de G. Fougnies, est plus que suffisante pour tuer l'homme le plus vigoureux.

5° D. *Si elle n'était pas mélangée à un autre liquide au moment de l'ingestion?* — R. La gravité des lésions observées dans les organes du défunt ne s'explique qu'en admettant que la nicotine a été administrée sans être mélangée à aucun liquide.

6° D. *La couleur noire de la lèvre inférieure* (*la supérieure étant de couleur naturelle*), *de la langue, de toute la membrane muqueuse buccale, de l'arrière-bouche et du pharynx, n'était-elle pas due au passage d'un acide quelconque, notamment de l'acide sulfurique?* — R. Les altéra-

tions que présentent les organes du défunt coïncident avec celles que l'on observe sur les animaux empoisonnés par une dose énorme de nicotine. Toutefois la présence du vinaigre a dû apporter quelques modifications dans la nature de ces altérations. Je vais m'expliquer sur chacun de ces points.

Les expériences faites, à l'aide d'une quantité minime de la nicotine extraite de l'estomac de Fougnies, sur deux tarins et un pigeon, ne peuvent laisser de doute sur la présence dans ces organes d'un poison d'une violence excessive, puisqu'il tue par le simple contact et d'une manière foudroyante. Il s'agit donc seulement de démontrer que ce poison est de la nicotine.

Pour arriver à ce résultat, il suffit de comparer :

1° Les propriétés physiques et chimiques de cette matière;

2° Les altérations organiques que présentent les animaux tués par la nicotine, et celles qui ont été observées sur les organes de Fougnies. Le tableau ci-après, renfermant la comparaison des propriétés physiques et chimiques des deux substances, prouve leur identité complète, absolue sous ce rapport.

Reste donc à démontrer la similitude des altérations organiques produites par la nicotine et par le toxique extrait du corps de Gustave.

Le problème est complexe; les organes de Fougnies contiennent, outre la nicotine, une certaine quantité de vinaigre qui, étant doué d'autres propriétés, je dirai presque antagonistes de celles de la nicotine, doit modifier jusqu'à un certain point l'aspect des tissus qui ont subi l'action du premier poison.

Les propriétés chimiques de la nicotine, en effet, sont celles d'un caustique alcalin qui ramollit les tissus en les détruisant, tandis que les propriétés du vinaigre sont celles d'un acide dilué qui resserre plutôt les tissus ramollis par l'action cautérisante des alcalis.

Quoi qu'il en soit, en comparant les expériences que j'ai faites sur les chiens, à l'aide de la nicotine, à celles qui sont consignées dans le rapport d'autopsie du cadavre de Gustave Fougnies, et en tenant compte des modifications dues à la présence du vinaigre, j'arrive à cette conséquence que les altérations organiques sont semblables. Ainsi mêmes lésions du côté de la langue, de la cavité buccale, du pharynx, de l'estomac et des organes respiratoires.

En terminant, je crois devoir ajouter que l'examen scrupuleux du rapport d'autopsie de Gustave Fougnies, que mes propres observations et surtout l'altération profonde de la moitié droite de la face supérieure de la langue me font

penser que l'ingestion de ces matières a eu lieu dans l'ordre suivant : La nicotine a été ingérée en premier lieu; lors de cette ingestion, Gustave *était couché sur le dos*, la tête tournée du côté droit. Immédiatement après, des convulsions tétaniques ont dû survenir et continuer jusqu'à la mort, qui a suivi de bien près l'administration du poison. Pendant ces convulsions, la langue a été prise entre deux dents, ce qui explique l'empreinte profonde de deux dents observée sur la face supérieure et gauche de cet organe.

Deuxième observation. — Au mois de mai 1859, on apporta à l'amphithéâtre d'anatomie de l'hôpital maritime de Cherbourg, le corps d'un sous-officier du 1er régiment d'infanterie de marine, qui avait été trouvé mort dans une des chambres de sa caserne. Sans qu'on eût de renseignements positifs à ce sujet, quelques indices portaient à croire à un suicide. Le sieur N... était depuis quelque temps d'une tristesse profonde, on lui supposait des motifs de chagrin, et ses camarades avaient remarqué, sans y attacher d'importance, qu'il portait habituellement sur lui une petite fiole, sur l'usage de laquelle il évitait de s'expliquer. Le cadavre était dans un remarquable état de rigidité, qui persista au delà de la durée habituelle, même dans les cas de mort subite; les téguments étaient d'une couleur blafarde; on ne constatait, du reste, aucune trace extérieure de violence. Une petite bouteille avait été retrouvée auprès de lui, elle contenait une dizaine de gouttes d'un liquide très fluide, jaunâtre, exhalant une forte odeur de souris ou de tabac. En supposant que la mort du sieur N... fût le résultat de l'ingestion volontaire du liquide contenu dans cette bouteille, il s'agissait évidemment d'un empoisonnement par la nicotine ou la conicine.

L'autopsie, faite avec le plus grand soin, permit de constater l'absence absolue de désordres dans la bouche; la langue était d'un blanc grisâtre et ne présentait ni tuméfaction, ni rougeur; les dents, les gencives, les parois de la cavité buccale, étaient dans un état de complète intégrité. Il en était de même de l'arrière-bouche et de l'œsophage. En divisant ce conduit, on percevait une odeur âcre, mais peu prononcée, et qu'il eût été sans doute très difficile de caractériser, si l'on n'avait pas soupçonné la nature de l'empoisonnement.

La muqueuse de l'estomac ne présentait pas non plus de rougeur anormale; elle offrait la même odeur, qui, sans être sensible, avait quelque chose d'empyreumatique. La cavité de cet organe contenait un liquide peu coloré, à peine ambré; essayé, il présentait une alcalinité très faible, quoique l'autopsie n'eût été faite que le troisième jour après la mort. On retrouva des traces manifestes de nicotine dans le liquide contenu dans l'estomac.

NUPHARINE.

Gruning attribue à la nupharine la formule $C^{18}H^{24}O^{2}Az^{2}$. Elle existe dans le rhizome du *Nuphar luteum.*

Propriétés physiques et chimiques. — Jusqu'à présent, la nupharine n'a pas été obtenue à l'état cristallisé; elle se présente en masse blanche friable qui adhère aux doigts qui la malaxent. Soumise à l'action de la chaleur, elle s'agglomère vers 40-45° et prend la consistance sirupeuse vers 65°.

La nupharine se dissout aisément dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, l'alcool amylique, l'acétone, les acides étendus. Elle est presque insoluble dans l'éther de pétrole.

Dissoute dans les acides, elle dégage une odeur particulière. Elle est précipitée par les réactifs ordinaires des alcaloïdes.

Elle est insipide, mais ses solutions dans les acides sont très amères. Chauffée avec de l'acide sulfurique dilué, sa solution brunit au bout d'une heure environ, puis elle passe peu à peu au verdâtre foncé; vient-on à ajouter quelques gouttes d'eau, il se dépose un précipité volumineux d'un jaune brun. Si on laisse en présence de l'acide sulfurique et de la chaux la solution sulfurique de nupharine, le mélange prend en dix ou douze jours une magnifique coloration verte qui augmente peu à peu d'intensité pendant une dizaine de jours, et finalement devient d'un vert bleu foncé. L'addition de quelques gouttes d'eau détermine la séparation d'un précipité jaune, cristallin. Si l'on décante le liquide qui surnage ce précipité, celui-ci se redissout par le repos à l'air, plus rapidement encore sur l'acide sulfurique; peu à peu, le liquide prend une coloration verte.

On n'a pas réussi à obtenir de combinaisons salines cristallisées.

Concentrées sur l'acide sulfurique, les solutions chlorhydrique et acétique se décomposent.

La nupharine est sans action sur la lumière polarisée.

Extraction. — Cinq kilogrammes de rhizome de *Nuphar luteum* sont épuisés par de l'alcool à 93 p. c. bouillant. On chasse l'alcool par distillation et l'on traite le résidu noir, résinoïde, d'abord par l'eau, puis par l'acide acétique dilué. Chacune de ces liqueurs contient de l'alcaloïde; on ajoute de l'acétate de plomb au liquide aqueux, on sépare le précipité par filtration, on enlève l'excès de plomb du liquide par une addition d'acide sulfurique, on réunit les liquides et on les additionne d'ammoniaque pour les rendre alcalins. Il se produit un précipité; on le lave, on le dessèche au bain de vapeur et on l'épuise par le chloroforme. Ce dissolvant évaporé, on a l'alcaloïde à l'état de

liquide transparent rouge brun qui se solidifie par le refroidissement en une masse très facile à diviser. On purifie ce produit en le redissolvant dans l'acide acétique, on le précipite par l'ammoniaque et après un lavage on dessèche sur l'acide sulfurique.

OLÉANDRINE.

Lubonski a fait de nombreuses recherches sur le principe actif du *Nerium oleander*. Il a publié un travail estimé sur ses propriétés. Betelli l'a étudié avec soin.

Propriétés chimiques et physiques. — L'oléandrine se présente sous la forme d'une substance jaune clair semi-cristalline, le plus souvent résinoïde. Elle n'a pas d'odeur. Sa saveur possède une amertume très grande. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'alcool amylique, l'huile d'olive.

Soumise à l'action de la chaleur, elle se sublime et présente alors l'aspect de prismes microscopiques ; elle se ramollit à 50° et fond entre 70 et 75° en une huile verdâtre qui brunit vers 170°. Chauffée à 240°, elle perd sa solubilité dans l'eau.

Elle est azotée et se combine aux acides. Les sels qu'elle donne sont précipités par les chlorures d'or et de platine. Betelli a préparé un chlorhydrate parfaitement cristallisé.

Extraction. — Pour obtenir l'oléandrine, on précipite la décoction concentrée des feuilles et des branches de laurier-rose par le tannin. On évite de mettre un excès de tannin, on lave le précipité avec un peu d'eau froide et on le fait digérer avec une solution de tannin. Le tannate précipité est un mélange de tannate d'oléandrine et de pseudocurarine, autre alcaloïde qui existe dans la même plante. Sous l'influence de la solution de tannin, le tannate d'oléandrine reste insoluble, tandis que celui de pseudocurarine se dissout. Le tannate d'oléandrine, ainsi purifié, est donc séparé, et dissous dans de l'éther ; la solution éthérée est traitée par la chaux, qui enlève le tannin et un peu de chlorophylle, la solution éthérée est filtrée et abandonnée à l'évaporation spontanée.

Action physiologique. — L'oléandrine est très toxique. Selon Lubonski, elle agit localement comme un irritant ; appliquée sur la conjonctive, elle produit une forte cuisson ; introduite dans les fosses nasales, elle cause des éternuements violents ; ingérée dans le tube digestif, elle provoque des vomissements, de la diarrhée et des convulsions tétaniques intermittentes et peut amener la mort. Injectée en solution aqueuse dans la veine jugulaire d'un chien, elle amène presque instantanément la mort.

Effets thérapeutiques. — L'oléandrine a été peu employée en médecien. Lubonski, dans un cas grave qu'il dénomme : *Attaques épileptiformes liées à la présence de vers intestinaux*, après avoir essayé en vain plusieurs médications, donna 1 goutte d'une solution faite avec 1 centigramme d'oléandrine dans 400 gouttes d'alcool, puis 2 gouttes. Le succès couronna sa tentative. L'oléandrine est un agent trop dangereux et trop difficile à manier pour conseiller son emploi.

OXYACANTHINE.

L'oxyacanthine a été découverte par Polex et étudiée par Wacker. Elle accompagne la berbérine dans la racine du vinetier commun ou épine-vinette. *Berberis vulgaris, Spina acida, sive oxyacanthia.*)

Propriétés chimiques et physiques. — C'est une substance qui se présente sous l'aspect d'une poudre blanche amorphe, se colorant en jaune par l'action de la chaleur. Lorsqu'on la dissout dans l'alcool ou dans l'éther et qu'on évapore lentement, on peut obtenir de petits cristaux aiguillés d'une extrême finesse. L'eau froide n'en dissout que des traces ; elle est un peu plus soluble dans l'eau chaude ; elle est soluble dans 30 parties d'alcool froid, dans 1 partie d'alcool à 90° bouillant, dans 125 parties d'éther bouillant ; elle se dissout aisément dans le chloroforme, les essences et les huiles grasses. Ses solutions, qui sont alcalines, ont une saveur âcre et amère ; précipitée de ses sels, elle se dissout sensiblement dans un excès d'ammoniaque, très facilement dans la potasse ou la soude, mais pas dans les alcalis carbonatés.

Sous l'influence de la chaleur, elle fond à 139° ; à une température supériure à 130°, elle donne de l'ammoniaque et des produits non analysés.

Les acides concentrés la décomposent. L'acide azotique la convertit à chaud, d'abord en une masse résineuse, et ensuite en acide oxalique et en un corps qui se précipite par l'eau en flocons jaunes; elle réduit l'acide iodique en mettant de l'iode en liberté.

Elle donne dès sels cristallisés doués d'une saveur amère. La solution de l'acétate précipite en blanc par le tannin, l'azotate d'argent, le sublimé, l'émétique, le chlorure stanneux, en brun rouge par l'iode, en jaune par le chlorure platinique et l'acide picrique; elle ne précipite pas par le nitrate mercureux, le chlorure ferrique, l'acétate et le sous-acétate de plomb, les sels de cuivre, etc.

L'*acétate* est incristallisable.

Le *chlorhydrate* est en masses mamelonnées blanches.

Le *nitrate* se présente sous le même aspect.

L'*oxalate* est en cristaux minces et longs, peu solubles dans l'eau.

Le *sulfate* forme des mamelons.

Préparation. — Les eaux mères de la préparation de la berbérine ne donnant plus de cristaux, on les étend de quatre fois leur volume d'eau et on les précipite par du carbonate de soude. Le précipité est d'abord lavé à l'eau froide, puis dissous dans l'acide sulfurique dilué. La solution sulfurique est décolorée par le noir animal et on précipite l'oxyacanthine par le carbonate de soude.

On peut opérer autrement : le précipité d'abord obtenu est dissous dans l'acide chlorhydrique, puis on sursature par l'ammoniaque. On obtient un précipité coloré qui est séché et traité à plusieurs reprises par l'éther qui dissout l'oxyacanthine. On purifie cette base en la transformant en chlorhydrate et en le faisant cristalliser : de ce sel, on peut retirer l'oxyacanthine pure, mais si elle ne se dissout pas en totalité dans l'éther, il suffit de faire bouillir le précipité avec une solution de carbonate de soude et la base devient alors soluble.

Effets thérapeutiques. — L'oxyacanthine possède des propriétés amères, stomachiques et organoleptiques. Associée à la berbérine et même seule, elle peut être employée dans tous les cas où les toniques et les amers sont indiqués ; elle peut être très utile dans l'embarras gastrique, les fièvres bilieuses, même les fièvres intermittentes, rémittentes et continues de diverses natures, principalement d'un caractère adynamique.

Doses. — L'oxyacanthine peut être administrée à la dose de 10 à 50 centigrammes par jour et même plus si besoin est. On emploie les sels de préférence à la base.

Formules :

Pilules.

Sulfate d'oxyacanthine	1 gramme.
Extrait de gentiane.	1 —
Sirop de gomme	Q. s.
Poudre de guimauve	Q. s.

Faire 10 pilules contenant chacune 10 centigrammes de substance active.

Potion.

Acétate d'oxyacanthine.	1 gramme.
Teinture d'écorces d'oranges . . .	10 grammes.
Sirop — — . . .	40 —
Eau	150 —

A prendre par cuillerées à soupe.

Sirop.

Sulfate d'oxyacanthine	2	grammes.
Teinture d'écorces d'oranges . . .	50	—
Sirop simple.	200	—

A prendre 1 cuillerée à dessert trois fois par jour, demi-heure avant les repas, comme tonique et apéritif.

OXYNARCOTINE.

Propriétés chimiques et physiques. — L'oxynarcotine est en cristaux très petits, à peine solubles dans l'eau bouillante et dans l'alcool bouillant, insolubles dans l'éther, la benzine et le chloroforme.

Chauffée à 140-150°, l'oxynarcotine noircit. Elle est oxydée par le chlorure ferrique en donnant de l'acide hémipinique et de la cotarnine. Ce dédoublement montre qu'il existe entre l'oxynarcotine et la narcotine la même relation qu'entre l'acide opianique et l'acide hémipinique.

C'est une base monoacide dont les sels cristallisent.

Les cristaux du *chlorhydrate* renferment une molécule d'eau.

Préparation. — Cet alcaloïde accompagne la narcéine, dont on le sépare en traitant le mélange par une quantité suffisante d'acide sulfurique étendu; on chauffe; on neutralise la solution avec la quantité de soude théoriquement nécessaire, et on porte à l'ébullition. Le précipité formé se dissout partiellement, et l'oxynarcotine reste sans se dissoudre; on la fait cristalliser dans l'alcool (Beckett-Wight).

PALIKOURINE.

Cette base a été retirée par Pockolt du *Palicourea maregravii.* Elle se présente sous l'aspect de petits cristaux. Elle donne avec les réactifs les caractères des alcaloïdes. Elle se combine avec les acides pour former des sels.

L'*azotate* cristallise en aiguilles.

Le *sulfate* revêt la forme de tables brillantes.

PAPAVÉRINE.

La papavérine a été découverte par Merck et étudiée successivement par Anderson, Hesse, Beckett et Wright, How, Jörgensen et Goldschmidt. Sui-

vant ce dernier, la formule $C^{42}H^{21}AzO^{3}$ attribuée par Hesse à la papavérine doit être abandonnée et remplacée par la formule $C^{40}H^{21}AzO^{8}$ donnée antérieurement par Merck.

Propriétés chimiques et physiques. — La papavérine se présente sous la forme de prismes incolores qu'on obtient facilement en faisant cristalliser cette base dans la benzine et le pétrole qui ne la dissolvent bien qu'à chaud; il en est de même avec l'alcool amylique. La densité de ces prismes est, d'après Schröder, égale à 1.308-1.337. La solubilité de la papavérine varie avec les liquides et la température. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éther et dans l'alcool; 258 parties d'éther froid dissolvent à 10° 1 partie de papavérine; elle se dissout parfaitement dans l'alcool bouillant, la benzine, le chloroforme et l'acétone. Les solutions bleuissent à peine le papier de tournesol rougi par un acide.

Le pouvoir rotatoire de la papavérine en solution alcoolique est considéré comme douteux par Bouchardat et Boudet. Dans tous les cas, il est excessivement faible. L'acide acétique la dissout sans la neutraliser; la potasse et l'ammoniaque la précipitent de cette solution sous forme d'une résine qui devient cristalline et qui est insoluble dans un excès d'alcali.

L'acide azotique dissout la papavérine, mais un excès de cet acide réagit sur cette base et donne un produit jaune en même temps qu'il se dégage des vapeurs nitreuses. Il y a alors formation d'azotate de nitropapavérine. On décompose cet azotate par l'ammoniaque. On dissout la base séparée dans l'acide chlorhydrique et on ajoute du sulfate de soude. Le sulfate de nitropapavérine qui précipite est à son tour décomposé par l'ammoniaque. On a alors la nitropapavérine en flocons jaune clair. Ces flocons, dissous dans l'alcool aqueux chaud, cristallisent en prismes délicats presque insolubles dans l'alcool et dans l'éther, insolubles dans l'eau et les alcalis, difficilement solubles dans la benzine même bouillante, mais se dissolvant facilement dans l'alcool bouillant et dans le chloroforme. L'acide acétique ne les dissout que très difficilement, même à chaud. La nitropapavérine a une réaction alcaline bien nette et se combine aux acides pour former des sels colorés en jaune et généralement peu solubles. Laissée à la lumière, la nitropapavérine se colore facilement en jaune. Lorsqu'on la chauffe, elle fond d'abord, puis se charbonne avec rapidité. Traitée par une solution concentrée bouillante de potasse, elle dégage des traces d'une base volatile.

L'anhydride acétique ne donne pas de dérivé acétylé avec la papavérine même en présence de l'acétate de sodium.

L'acide chlorhydrique à 180° fournit du chlorure de méthyle et un liquide

huileux qui donne par le chlorure ferrique une coloration vert émeraude passant au rouge par la soude.

Suivant Merck et Anderson, la papavérine est colorée en bleu par l'acide sulfurique concentré. D'après Hesse, la papavérine pure ne se colore point à froid, mais sous l'influence de la chaleur il y a formation d'une coloration violette. Une solution de papavérine dans l'acide sulfurique laisse précipiter, par addition d'eau, du sulfate de papavérine avec un aspect résineux. Cette réaction peut servir à différencier la papavérine de la pseudomorphine. L'acide sulfurique, étendu de son volume d'eau, ne colore pas la papavérine alors même que le mélange serait soumis à l'action de la chaleur.

L'acide sulfurique et l'arséniate de sodium colorent à chaud la papavérine en un rouge vineux passant au bleu violet. Parmi les autres alcaloïdes, la codéine seule offre une réaction analogue.

Hoffmann et C. Schroff indiquent la réaction suivante comme très utile pour distinguer la papavérine de la morphine : L'iodure double de cadmium et de potassium forme avec la papavérine un précipité blanc formé d'écailles nacrées, tandis que la morphine donne, dans une solution au millième, de belles aiguilles faciles à reconnaître au microscope.

Un courant de chlore qu'on fait passer dans une solution de chlorhydrate de papavérine détermine, au bout de quelque temps, la formation d'un dépôt gris insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool chaud qui par refroidissement l'abandonne cristallisé. Après séparation de l'acide chlorhydrique par l'ammoniaque, il reste une base chlorée sous forme d'une poudre.

Lorsqu'on ajoute de l'eau bromée goutte à goutte à une solution de chlorhydrate de papavérine, il se forme du bromhydrate de bromopapavérine qui, traité par l'ammoniaque abandonne la base.

Cette base, dissoute dans l'alcool bouillant, se dépose par le refroidissement en petits cristaux aiguillés, anhydres, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool surtout à chaud et dans l'éther.

L'iode ne forme point de produits de substitution avec la papavérine.

D'après Anderson, l'action de l'iode sur cet alcaloïde donnerait naissance à deux composés.

Ces deux composés sont formés : le premier, en mélangeant des solutions alcooliques de papavérine et d'iode ; attendant quelque temps, séparant les cristaux qui se forment, les reprenant par l'alcool bouillant qui par refroidissement les abandonne en prismes rectangulaires pourpres par réflexion, rouge foncé par transmission ; le second, en évaporant le liquide dans lequel se sont déposés les cristaux précédents et en reprenant par l'alcool. On

a alors des aiguilles minces, orangées par transmission, rougeâtres par réflexion.

Sous l'influence de la chaleur, la papavérine fond à 147°. Par la distillation sèche, on obtient, entre autres produits, de la méthylamine et de la diméthylhomopyrocatéchine. Chauffée en tubes scellés avec de l'iodure d'éthyle, il y a seulement formation d'iodhydrate de papavérine ; on obtient en même temps de l'alcool et de l'éther. La fusion avec la potasse donne : de la méthylamine, une diméthylhomopyrocatéchine bouillant à 218°, de l'acide protocatéchique, une trace d'acide oxalique, un corps cristallisé fusible à 106° donnant avec le chlorure ferrique une coloration rouge. Le permanganate de potassium, à l'ébullition, transforme la papavérine en un acide cristallisé dont les sels sont amorphes ; pendant l'oxydation, il se dégage de l'ammoniaque. La papavérine chauffée avec quatre fois son poids de chaux sodée se change en un alcaloïde volatil qui semble être un mélange de triméthylamine et d'éthylamine.

La papavérine se combine avec les acides et forme des sels ordinairement cristallisés et peu solubles dans l'eau. Ils ont été étudiés d'une manière particulière par Hesse, Anderson, Merck, How et Jörgensen. Nous devons à ces savants les détails qui suivent.

L'*azotate* est anhydre et cristallise en prismes volumineux ; il se prépare par double décomposition, c'est-à-dire en faisant réagir le chlorhydrate de papavérine sur l'azotate d'argent. La réaction étant faite à chaud, l'azotate cristallise par refroidissement.

Chlorhydrate. — Se prépare en traitant la base par de l'acide chlorhydrique étendu et en excès. Il se dépose d'abord un liquide huileux qui peu à peu cristallise. Il est en gros cristaux hémièdres orthorhombiques.

Il est soluble à 18° dans 37 p. 3 d'eau.

Le *chloromercurate* cristallise en lamelles rhomboïdales incolores.

Le *chloroplatinate* se présente sous l'aspect de prismes jaunes foncés.

L'*iodhydrate* est obtenu au moyen de l'alcool en cristaux rhombiques (How) qui brunissent quand on les chauffe à 100°. Il est très soluble dans l'eau bouillante, qui par refroidissement l'abandonne en devenant laiteuse. Le produit séparé cristallise au bout de quelque temps.

Il est à peine soluble dans l'alcool absolu, soluble dans l'alcool aqueux.

L'*oxalate* acide est un sel cristallisé, soluble dans l'alcool bouillant, peu soluble à froid.

Le *sulfate* est cristallisable.

Le *sulfocyanate* revêt la forme de beaux prismes incolores, solubles dans l'eau bouillante, très peu solubles dans l'eau froide.

Préparation. — Il existe plusieurs procédés pour préparer la papavérine.

Procédé Merck. — Une solution aqueuse d'extrait d'opium est additionnée de soude. Il se forme un précipité qui ne contiendra pas de morphine si l'on a ajouté assez d'alcali ; ce précipité est repris par l'alcool et la solution brune obtenue est évaporée à siccité. Le résidu est traité par un acide étendu, filtré et additionné d'ammoniaque qui précipite une matière résinoïde contenant beaucoup de papavérine. On reprend ce résidu par l'acide chlorhydrique dilué, et l'on ajoute de l'acétate de potasse qui précipite une matière résineuse foncée, qu'on lave à l'eau et qu'on traite par l'éther bouillant ; par refroidissement, la papavérine se sépare cristallisée.

Ou encore, on reprend la masse résineuse par l'alcool, environ son poids, et on laisse digérer ; au bout de quelque temps il se forme une masse cristalline confuse, qu'on sépare, qu'on comprime et qu'on fait recristalliser dans l'alcool après décoloration au noir animal.

Cette papavérine contient de la narcotine.

On dissout donc la base impure dans l'acide chlorhydrique et on fait cristalliser. Le chlorhydrate de papavérine étant peu soluble, cristallise le premier ; on le lave avec un peu d'eau froide.

Procédé Hesse. — Ce procédé donne de meilleurs résultats.

Hesse prend les eaux mères du procédé Grégory et Robertson pour la préparation de la morphine.

Il étend d'un égal volume d'eau, précipite par l'ammoniaque, puis agite la liqueur filtrée avec de l'éther. Après séparation de la liqueur éthérée, il agite avec de l'acide acétique qui enlève la papavérine (et d'autres produits) ; l'éther est ensuite distillé et le résidu versé lentement dans une lessive alcaline, en agitant avec soin pour que la masse ne puisse pas s'agglomérer. On abandonne au repos pendant vingt-quatre heures, jusqu'à séparation d'un précipité qui contient à la fois la narcotine, la thébaïne et la papavérine. On dissout ce précipité dans l'acide acétique, puis on neutralise et l'on ajoute de l'alcool. Il se forme alors un précipité cristallisé renfermant la papavérine et la narcotine. On sépare de la narcotine par l'acide oxalique, qui précipite la papavérine ; quant aux dernières traces de thébaïne, on s'en débarrasse à l'aide de l'acide tartrique. Le tartrate de thébaïne, beaucoup moins soluble, cristallise ; la papavérine se concentre dans les eaux mères. On la purifie par précipitation, lavage à l'alcool et finalement transformation en oxalate.

Ou encore, étant donné un précipité mixte de papavérine et de narcotine, on le dissout dans un excès d'acide oxalique, la papavérine précipite alors à

l'état d'oxalate acide (du liquide filtré, on peut retirer la narcotine par addition d'ammoniaque).

On fait cristalliser dans l'eau l'oxalate de papavérine, on le décompose par le chlorure de calcium, on met la papavérine en liberté par l'ammoniaque et on en détermine la cristallisation dans l'alcool.

Action physiologique. — Pendant longtemps les livres classiques ont affirmé l'inactivité de la papavérine sur l'organisme; il a fallu les recherches de Cl. Bernard pour renverser cette erreur, et l'illustre physiologiste, se basant sur l'expérimentation animale, a classé cet alcaloïde au second rang dans l'ordre convulsivant et au troisième rang au point de vue toxique.

Les Drs Leidesdorf et Breslauer, soutenus par Bax et Starch, ont contesté l'opinion du grand physiologiste français. Leurs recherches sur l'action soporifique et calmante de la papavérine chez les aliénés les ont conduits aux conclusions suivantes :

La papavérine agit sur l'homme comme soporifique; elle déprime la puissance musculaire et, pour cette raison, elle est avantageuse dans la manie; elle diminue la fréquence du pouls, tant dans les cas où cette fréquence dépend d'une action musculaire violente que chez les mélancoliques qui se tiennent tranquilles. L'action sédative de la papavérine n'est pas précédée d'une période d'excitation. Elle ne produit, qu'on l'administre à l'intérieur ou par injection sous-cutanée, ni vertiges, ni troubles cérébraux; elle ne détermine pas de constipation, mais plutôt dans bon nombre de cas un effet opposé. L'administration hypodermique du chlorhydrate de papavérine n'occasionne aucun effet fâcheux au siège de l'injection, non plus que dans les parties environnantes. En règle générale, les effets de la papavérine se manifestent lentement, de quatre à sept heures dans le plus grand nombre de cas, après l'injection, son action n'est pas encore complètement épuisée avant vingt-quatre à quarante-huit heures. La papavérine agit efficacement dans des cas où l'opium et la morphine unis à hautes doses ont été administrés sans résultats; la tolérance de cet agent ne se produit pas de bonne heure. Aussi l'augmentation de la dose n'en est-elle pas nécessaire, même après un usage prolongé. La papavérine agit comme un palliatif dans les cas d'excitation mentale, la manie, l'insomnie; elle n'exerce pas d'action directe perceptible sur l'affection mentale ou plutôt sur le processus morbide dont elle dépend. L'amélioration de la nutrition qui a lieu chez les malades dans un bon nombre de cas après l'usage longtemps continué de la papavérine, est la conséquence de la tranquillité plus grande et du rétablissement du sommeil.

Les recherches d'Hoffmann ont détruit les illusions que ces résulats diver-

gents avaient fait naître. Cet auteur a expérimenté sur lui-même. Il a pris pendant trois jours consécutifs, successivement 12, 24 et 36 centigrammes de chlorhydrate de papavérine. A la suite des deux premières doses, il n'éprouva aucun symptôme particulier. Après la troisième dose, il ressentit au bout d'une heure et demie un hoquet intense qui disparut après dix minutes, puis une gêne considérable au creux épigastrique. Après le repas, céphalalgie frontale vive, aucune sensation de fatigue ou d'abattement. Après une seconde ingestion de papavérine, Hoffmann ne ressentit aucune gêne, si ce n'est un sentiment de pesanteur à l'épigastre; jamais il n'éprouva de bourdonnements d'oreilles, de vertiges, d'éblouissements, de sensations de froid ou de chaleur. Il a formulé comme suit le résultat de ses observations :

La papavérine occupe une place tout à fait minime dans les alcaloïdes narcotiques : en effet, aucun de ces alcaloïdes donné à la dose de 36 centigrammes ne reste sans produire d'effets spéciaux.

La papavérine, administrée à l'homme sain, ne produit pas la moindre action hypnotique à la dose de 36 centigrammes.

La papavérine n'amène pas de résolution musculaire, car elle ne provoque ni fatigue, ni résolution musculaire.

La papavérine n'a aucune action sur le pouls, pas plus que sur la respiration et la température du corps.

Elle ne provoque pas de constipation et n'influe en rien sur la sécrétion urinaire, ni sur la quantité d'urée contenue dans ce liquide.

Ces résultats sont conformes, au moins pour la partie négative, avec ceux de Bouchut, qui a pu administrer à un enfant de quatorze ans 1 gramme de papavérine sans remarquer aucune modification fonctionnelle, aucun phénomène imputable à cet alcaloïde.

Il semblerait, d'après ces données, que la papavérine fût inoffensive, mais il n'en est rien. Les expériences de Rabuteau établissent d'une manière péremptoire que cette substance jouit de propriétés énergiques. A haute dose, elle produit des convulsions, qu'on peut observer facilement chez les grenouilles sous la peau desquelles on a mis 2 à 3 centigrammes de cet alcaloïde ou de son chlorhydrate. Quelques minutes après l'introduction du chlorhydrate, qui est très soluble, et tardivement, c'est-à-dire trois ou quatre heures après l'introduction de la papavérine en nature, qui est presque insoluble, on observe chez ces animaux des convulsions, soit spontanées, soit provoquées par une cause légère, simplement par le choc de la table sur laquelle ils reposent. De plus, la dose qui produit les convulsions est suffisante pour amener la mort : c'est du moins ce que le même auteur a vu, de sorte que la papavérine est non seulement convulsivante, mais toxique. Schroff avait

remarqué aussi des convulsions chez les grenouilles sous la peau desquelles il avait injecté 3 centigrammes de chlorhydrate de papavérine.

Pour Isaac Ott, la papavérine est narcotique et convulsivante.

Les convulsions sont, partie d'origine médullaire, partie d'origine périphérique; celles-ci, dérivant probablement d'une action sur les muscles, ralentissent les contractions du cœur par une action sur les extrémités périphériques des nerfs d'arrêt.

Quoi qu'il en soit des diverses opinions qui existent sur l'action physiologique, les propositions de Cl. Bernard restent intactes et on peut, avec Rabuteau, affirmer que *la papavérine est peu active chez l'homme à des doses relativement élevées, 20 centigrammes et même plus, mais qu'elle est convulsivante et toxique à haute dose; elle n'est pas soporifique.*

Effets thérapeutiques. — La papavérine a été très peu employée. On l'a conseillée dans le traitement des maladies mentales, l'insomnie, les névroses. Les succès obtenus sont trop incertains pour recommander l'usage de cette substance.

PAPAVÉROSINE.

La papavérosine se présente sous forme de prismes clinorhombiques incolores, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine.

L'acide sulfurique la colore en violet et en rouge à chaud ; en présence d'un peu d'acide azotique, la coloration est orangée.

Le chlorure de platine la précipite en blanc jaunâtre.

Elle possède une réaction faiblement alcaline et se combine aux acides pour former des sels. Le chlorhydrate est une masse gommeuse.

Préparation. — On fait digérer les têtes de pavots épuisées par l'eau dans de l'alcool à 56°, on reprend l'extrait alcoolique par l'éther, et on agite la solution éthérée avec de l'acide chlorhydrique étendu.

On additionne cette solution d'un excès de magnésie, et la papavérosine dépose; on la purifie en la faisant cristalliser plusieurs fois dans l'alcool.

PARABUXINE.

La parabuxine est contenue dans les feuilles, les jeunes pousses, l'écorce du buis. Elle accompagne la buxine.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est une substance amorphe d'une couleur rouge pourpre, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther. L'acide azotique la colore en rouge verdâtre permanent; elle possède des propriétés acides accentuées et c'est elle, d'après Alessandri, qui rendrait si difficile la cristallisation de la buxine.

Préparation. — Pour obtenir la parabuxine, on traite des feuilles de buis et de jeunes pousses par de l'eau contenant de l'acide oxalique, 2 p. c., on laisse digérer à froid pendant vingt-quatre heures, on évapore le produit du traitement à une douce chaleur pour ramener à moitié du volume primitif et on précipite par l'ammoniaque. Le précipité est dissous dans de l'acide acétique étendu précipité par l'ammoniaque et enfin repris par l'alcool. On évapore la dissolution alcoolique et on traite le produit résultant de cette évaporation par l'éther. L'éther dissout la buxine et laisse la parabuxine indissoute.

PARAMÉNISPERMINE.

Cet alcaloïde existe avec la ménispermine et la picrotoxine dans la coque du Levant.

Propriétés chimiques et physiques. — La paraménispermine est cristalline; elle fond à 250° et se volatilise à l'état de vapeurs blanches qui se condensent sous forme de neige. Insoluble dans l'eau, elle se dissout en petite quantité dans l'éther, mais elle est fort soluble dans l'alcool. Les acides étendus la dissolvent également sans former de sels.

Préparation. — L'éther qui a déposé la ménispermine laisse après distillation un résidu visqueux qui, dissous dans l'alcool, donne par évaporation à une douce chaleur des cristaux de paraménispermine.

PARICINE.

Le nom de paricine a été donné par Wenckler à l'alcaloïde qu'il a retiré d'une écorce venant du Para. Il a proposé d'appeler cette écorce *China Jaen fusca* pour rappeler l'analogie de composition qu'elle possède avec celle du quinquina Jaen (*China Jaen pallida*), dans laquelle la présence de la paricine fut ensuite constatée.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est une substance pulvérulente de couleur jaune pâle, soluble dans l'éther avec une coloration jaune; avec le temps, elle y devient insoluble en absorbant de l'oxygène.

Elle est également soluble dans l'alcool. Elle se dissout en petite quantité dans le pétrole et est presque insoluble dans l'eau.

Soumise à l'action de la chaleur, elle fond à 116 ou à 130°, selon le mode de préparation.

Sous l'influence de l'acide azotique, elle se résinifie. L'acide sulfurique la dissout en se colorant en jaune verdâtre. Le chlorure de sodium et l'iodure de potassium en excès précipitent la solution des sels de paricine.

Elle donne avec le chlorure d'or une coloration jaune sale, sans présenter de réduction ni de coloration pourpre.

Flückiger a considéré la paricine comme identique avec la bébirine, mais la bébirine est à peine soluble dans l'éther, tandis que la paricine, comme nous l'avons vu, s'y dissout très bien. La bébirine fond à 180 ou 200°, tandis que la paricine obtenue par le premier procédé de préparation que nous allons donner fond à 130°; préparée par le second, elle fond à 116°.

D'après Hesse, elle dériverait de la protoquinamicine.

Elle paraît sans action sur la lumière polarisée.

La solution alcoolique est amère et possède une faible réaction alcaline.

Elle ne paraît donner avec les acides que des sels incristallisables.

Son chloroplatinate est amorphe et jaune. Son nitrate est à peu près insoluble.

Préparation. — On prépare la paricine au moyen des procédés suivants :

Premier procédé. — La base peut être séparée de l'écorce au moyen de l'acide sulfurique dilué, et la solution est additionnée de carbonate de soude jusqu'à faible réaction alcaline. La paricine précipite et est reprise par un léger excès d'acide sulfurique. Le sulfate de paricine reste sans se dissoudre sensiblement; on le décompose avec du carbonate de soude et la base est reprise par l'éther. Avec un peu de pétrole, on précipite d'abord des impuretés qu'on sépare; par addition d'une grande quantité de pétrole, la paricine précipite.

Deuxième procédé. — On peut aussi, et de préférence, après avoir précipité une première fois la paricine par le carbonate de soude, la séparer et la dissoudre dans l'acide chlorhydrique. On ajoute à la solution de l'azotate de potasse et la paricine se précipite à l'état d'azotate, ce sel étant presque insoluble. On en dégage facilement la base.

PASTINACINE.

Rogers a désigné sous ce nom un alcaloïde volatil qui serait contenu dans la racine de *Sium latifolium*. On n'a que des données imparfaites sur cette substance, dont l'étude est à faire.

PAYTAMINE.

La paytamine est un alcaloïde amorphe qui accompagne la paytine dans l'écorce du quinquina blanc de Payta, qui semble être une espèce d'*Aspidosperma*. L'éther la dissout parfaitement. Le chlorure d'or la colore en jaune;

elle est précipitée par le chlorure de platine et ne donne pas de paytone par la chaux sodée. La solution de cet alcaloïde additionnée d'acide perchlorique se colore à l'ébullition en teinte rouge fuschine.

La paytamine donne avec les acides des sels amorphes.

PAYTINE.

Comme la paytamine, la paytine a été découverte par Hesse; elle accompagne la paytamine dans l'écorce du quinquina blanc de Payta.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est un alcaloïde qu'on obtient cristallisé en prismes au moyen de l'alcool. Il perd son eau de cristallisation à 130° et fond à 156°. Le chlorure de platine le précipite en jaune foncé, et ce précipité, sous l'influence de la chaleur, en présence d'acide chlorhydrique, devient rouge foncé. L'acide perchlorique ajouté à une solution de cet alcaloïde donne la même réaction que la paytamine.

Au rouge avec la chaux iodée, la paytine donne un corps indifférent, la paytone, sublimable en aiguilles facilement solubles dans l'alcool et l'éther.

La paytine se combine aux acides.

Le *chlorhydrate* est en prismes anhydres solubles à 15° dans 16 parties d'eau.

L'*iodhydrate* cristallise aussi en prismes insolubles dans la solution d'iodure de potassium.

Préparation. — Les écorces sont traitées par l'alcool, l'alcool est distillé et l'extrait obtenu traité par le carbonate de soude et agité avec de l'éther. La solution éthérée de l'alcaloïde est agitée à son tour avec de l'acide sulfurique étendu. La liqueur acide est additionnée d'ammoniaque, en proportion telle qu'elle conserve une réaction faiblement acide, et précipitée par l'iodure de potassium. On attend vingt-quatre heures pour séparer le précipité, dont on dégage l'alcaloïde au moyen du carbonate de soude en présence d'éther.

PELLETIÉRINE.

Mitouart, Latour de Trié, Landérer, Righini ont, tour à tour, étudié l'écorce de la racine de grenadier. L'honneur de la découverte des principes actifs qu'elle contient était réservé à Tanret, pharmacien français. Ce savant isola d'abord un principe volatil qu'il nomma pelletiérine, en souvenir de l'illustre Pelletier. Plus tard, il découvrit trois autres alcaloïdes, l'isopelletiérine, la pseudopelletiérine et la méthylpelletiérine. Avant de traiter la pelletiérine avec tous les détails que demandent l'importance et les pro-

priétés actives de ce corps, nous allons dire un mot de l'isopelletiérine, de la pseudopelletiérine et de la méthylpelletiérine afin de n'avoir pas à revenir plus tard sur ces substances.

L'*isopelletiérine* est liquide, elle est isomère de la pelletiérine. Sa densité, sa solubilité dans l'eau et son point d'ébullition sont les mêmes que ceux de la pelletiérine.

La *pseudopelletiérine* cristallise en prismes droits qui peuvent atteindre jusqu'à 2 centimètres de longueur. Ces derniers, soumis à l'action de la chaleur, perdent leur eau de cristallisation et fondent à 46°. Cette base est très soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther; elle est odorante; elle possède une forte réaction alcaline; elle est sans action sur la lumière polarisée.

La *méthylpelletiérine* est liquide, elle est soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Ces trois bases se combinent avec les acides et forment des sels.

Propriétés chimiques et physiques de la pelletiérine. — La pelletiérine est liquide, elle est incolore lorsqu'elle vient d'être préparée. Sa densité est de 0.988 à 0°. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et dans vingt fois son poids d'eau. En solution aqueuse, elle dévie à droite la lumière polarisée. Soumise à l'action de la chaleur, elle bout à 195° à la pression ordinaire et se décompose en partie. Sous une pression de 10 centimètres, elle bout à 125°. Elle est fortement alcaline; elle répand des fumées blanches quand on approche une baguette imprégnée d'acide chlorhydrique; elle ne précipite pas les solutions des métaux terreux ou alcalino-terreux, mais la plupart des autres solutions métalliques; cependant, le chlorure de platine ne la précipite pas; avec le chlorure d'or, on obtient un précipité qui se réduit à chaud.

La pelletiérine précipite par le tannin, l'eau de brome, l'iodure de potassium ioduré, l'iodure de potassium et de cadmium et l'acide phosphomolybdique; avec l'acide sulfurique et le bichromate de potasse, elle donne une coloration verte.

Elle absorbe avec une très grande rapidité l'oxygène de l'air, en se résinifiant. Ses sels sont cristallisables. Les principaux sont le sulfate, le tannate, l'azotate, le chlorhydrate, etc. Quand on chauffe ces derniers soit seuls, soit en solution aqueuse, ils perdent une partie de leur base.

Extraction des alcaloïdes. — De l'écorce de grenadier est réduite en poudre grossière, puis humectée avec un lait de chaux assez épais et tassée dans des allonges. On lessive à l'eau et l'on recueille deux parties de liqueur qu'on agite fortement et à plusieurs reprises avec du chloroforme.

Ce dernier, séparé au moyen d'un entonnoir à robinet, est agité avec une

quantité convenable d'acide étendu, de manière que la réaction du liquide aqueux devienne neutre ou faiblement acide.

Cette liqueur contient les quatre alcalis à l'état de sels :

1° Lorsqu'on l'additionne d'un excès de bicarbonate de soude et qu'on l'agite avec du chloroforme, la méthylpelletiérine et la pseudopelletiérine passent dans le chloroforme.

Le mélange est transformé en sulfates. Tanret les sépare en mettant à profit le principe de la méthode des saturations fractionnées.

Ce mélange est décomposé partiellement par un alcali, et l'on agite avec du chloroforme ; puis on agite celui-ci avec un acide. La méthylpelletiérine se concentre ainsi dans les premières portions mises en liberté, et après avoir suffisamment répété ces traitements, on obtient des produits dont on n'arrive plus à augmenter le pouvoir rotatoire.

Le sel de méthylpelletiérine ainsi préparé est pur.

On le décompose par un alcali caustique en solution concentrée ; on déshydrate sur des fragments de potasse l'alcaloïde mis en liberté, et l'on distille dans un courant d'hydrogène ;

2° Les alcaloïdes non précipités par le bicarbonate sont séparés au moyen d'un alcali caustique ou de chloroforme. On reprend par l'acide sulfurique étendu et on met à évaporer sur l'acide sulfurique la solution du sulfate, puis, quand la masse est sèche, on l'expose à l'air sur des doubles de papier. Elle ne tarde pas à tomber partiellement en déliquescence et abandonne sur le papier des cristaux à peine hygrométriques : ces cristaux sont du sulfate de pelletiérine. Le sel qui a pénétré le papier est dépourvu de pouvoir rotatoire : c'est du sulfate d'isopelletiérine.

Pour obtenir la pelletiérine pure, on achève l'opération comme pour la méthylpelletiérine, en ayant soin de distiller à basse pression, l'ébullition à la température ordinaire altérant rapidement cette base.

Action physiologique. — L'action physiologique des alcaloïdes du grenadier a été étudiée par Dujardin-Beaumetz. Ses expériences, qui sont fort nombreuses, ont porté sur les animaux (sangsues, grenouilles, lapins) et sur l'homme. Nous donnons les principaux résultats auxquels ce savant est arrivé.

Lorsqu'on plonge une sangsue dans une solution au 2/1,000 de sulfate de pelletiérine et d'isopelletiérine, elle perd en deux minutes la propriété de contracter ses ventouses, puis elle succombe au bout d'un quart d'heure, après une courte période d'agitation.

Pour les grenouilles, 1/2 goutte de solution au 1/10 de sulfate de pelletiérine produit une paralysie généralisée d'une durée de trois heures ; la respiration hyoïdienne n'est pas complètement suspendue et le cœur se contracte

comme à l'ordinaire. Au delà de 1/2 goutte, c'est-à-dire avec 1 ou 2 gouttes de cette solution au 1/10, on entraîne toujours la mort, et voici les phénomènes qu'on observe.

D'abord une période d'excitation se traduisant par des convulsions et des contractions, puis un épuisement des puissances motrices se montrant sous la forme d'une résolution musculaire complète et définitive; les membres les plus voisins du point injecté sont les premiers atteints, puis viennent les muscles abdominaux, puis ceux de l'appareil hyoïdien et enfin le cœur, qui s'arrête en diastole ; les mouvements réflexes persistent quelque temps après les mouvements volontaires.

Chez le lapin, les injections sous-cutanées de 15 à 20 centigrammes de sulfate de pelletiérine entraînent la mort en quelques minutes, avec tous les symptômes d'une paralysie progressive frappant d'abord le train postérieur, puis les membres antérieurs, les oreilles, le cou, le thorax et enfin le cœur. Quelques convulsions précèdent la mort et en ce moment on observe une légère élévation de la température.

Chez l'homme, lorsqu'on introduit sous la peau les sulfates de pelletiérine et d'isopelletiérine, on observe de la pesanteur de tête, des vertiges ; le malade a les yeux injectés, ses pupilles sont contractées, c'est à peine s'il distingue les objets. A ces symptômes se joignent quelquefois des nausées et des vomissements et même des sensations de faiblesse et de parésie dans les membres inférieurs. Le pouls et la température ne paraissent pas modifiés. Lorsqu'on atteint, en injections sous-cutanées, la dose de 50 centigrammes de sulfate de pelletiérine, ces symptômes prennent un haut degré d'acuité ; apparaissant cinq minutes après l'injection, ils durent pendant trois à quatre heures.

Recherchant la cause des phénomènes physiologiques, Dujardin-Beaumetz a constaté les faits suivants :

Les alcaloïdes du grenadier et en particulier la pelletiérine et l'isopelletiérine, après avoir produit des convulsions, entraînent la cessation des mouvements volontaires par une paralysie portant exclusivement sur les nerfs moteurs et laissant intacte la contractibilité musculaire. Cette altération dans les moteurs les atteint, non point à leur partie centrale ou médullaire, mais bien dans leur partie périphérique, c'est-à-dire dans les plaques qui les terminent dans les masses musculaires. La sensibilité reste intacte.

Entre une grenouille curarisée et une grenouille intoxiquée par les sels de pelletiérine, il n'existe, sauf une période de convulsions plus marquée avec ces derniers, aucune différence. Dujardin-Beaumetz a pu reproduire avec ces alcalis toutes les expériences devenues classiques faites avec le curare. Les résultats ont toujours été identiques. Pour lui, ces alcaloïdes doivent rentrer,

au point de vue de leur action toxique et physiologique dans le grand groupe des médicaments curarisants.

Quant aux phénomènes vertigineux qui sont si marqués chez l'homme, ils sont dus à un trouble vaso-moteur qui produit une dilatation vasculaire du fond de l'œil et probablement des vaisseaux de l'encéphale.

Comme pour beaucoup d'autres alcaloïdes, l'introduction des sels de pelletiérine par la voie stomacale retarde et atténue leurs effets toxiques, ainsi, par exemple, tandis que 3 gouttes de sulfate de pelletiérine introduites sous la peau d'une grenouille amènent, au bout de quelque temps, des symptômes toxiques, il faut attendre trois heures pour les voir se produire lorsque c'est par la bouche qu'on les administre.

Les quatre alcaloïdes de l'écorce de grenadier paraissent jouir de propriétés physiologiques identiques; seule, leur puissance toxique est différente. Elle a son maximum d'intensité avec la pelletiérine, puis vient l'isopelletiérine, la pseudopelletiérine et la méthylpelletiérine.

Par exemple, pour tuer un lapin du poids de 1,500 grammes dans un laps de temps variant entre dix et quinze minutes, il faut introduire sous la peau les quantités suivantes des sulfates des divers alcaloïdes du grenadier : 17 centigrammes de pelletiérine, 20 centigrammes d'isopelletiérine, 40 centigrammes de pseudopelletiérine et 50 centigrammes de méthylpelletiérine.

Effets thérapeutiques. — Les alcaloïdes du grenadier possèdent une remarquable propriété tænicide. Le sulfate de pelletiérine peut être considéré comme un anthelmintique puissant. Les observations et les nombreuses expériences qui ont été faites avec ces divers corps ont établi leur valeur thérapeutique en ce qui concerne particulièrement la pelletiérine et l'isopelletiérine (la pseudopelletiérine et la méthylpelletiérine paraissent entièrement dépourvues de toute efficacité). Ces deux corps constituent le meilleur agent connu pour l'expulsion du tænia. Grâce à eux, les Drs Mollé, de Troyes, Garnier, du Mans, Paul, Laboulbène, Béranger-Feraud, qui les a expérimentés dans son service de Saint-Mandrier sur une très grande échelle, Dujardin-Beaumetz, etc., ont constamment obtenu les plus heureux résultats.

Les propriétés tænicides ne sont pas les seules applications que l'on peut faire des sels de pelletiérine : en se rapportant à leurs effets physiologiques si énergiques, on peut les appliquer à la cure de certaines maladies; d'abord dans celles où le curare a été déjà indiqué (tétanos, rage) et puis dans les affections oculaires où il est nécessaire de provoquer une congestion vive du fond de l'œil, enfin dans certains vertiges et en particulier dans celui de Menière.

Mode d'emploi, doses, formules. — Pour l'administration des sels de pelle-

tiérine, Dujardin-Beaumetz a adopté la pratique suivante : On purge légèrement le malade la veille, on recommande une alimentation légère pour le repas de la veille au soir. Le lendemain matin, on administre à jeun la dose de sulfate de pelletiérine dans une solution tannique. Un quart d'heure après, on fait prendre un verre d'eau et une demi-heure après, on administre 30 grammes d'eau-de-vie allemande. Béranger-Feraud préfère l'infusion de sené, d'autres médecins emploient l'huile de ricin.

En présence des propriétés toxiques très nettes des sels de pelletiérine, on doit exclusivement réserver ce médicament aux adultes ; il faut mettre de grands ménagements dans son administration chez les enfants. Dujardin-Beaumetz a administré le sulfate mixte de pelletiérine et d'isopelletiérine à la dose de 30 à 50 centigrammes pour les adultes. Béranger-Feraud a élevé cette dose jusqu'à 65 centigrammes. Betencès et Meplain fixent à 6 centigrammes la quantité qui peut être administrée sans danger aux enfants.

Le tannate mixte de pelletiérine et d'isopelletiérine se donne à la dose de 1 gramme à 1gr60.

Potion. (Béranger-Feraud.)

Sulfate de pelletiérine . . .	30	centigrammes.
Tannin.	50	—
Potion gommeuse.	150	grammes.

Prendre en deux fois dans l'espace d'une demi-heure. Demi-heure après, administrer une infusion de 10 grammes de sené dans 150 grammes d'eau et 50 grammes de sirop d'écorces d'oranges amères.

Potion (Dujardin-Beaumetz).

Sulfate mixte de pelletiérine et d'isopelletiérine	30	centigrammes.
Tannin	50	—
Poudre de gomme	1	gramme.
Eau simple	60	—
Sirop simple.	20	—

A prendre en une fois. Une demi-heure après, on administre 30 grammes d'eau-de-vie allemande.

Solution.

Tannate de pelletiérine	1	gramme.
Eau.	50	—
Solution d'acide tartrique.	Q. s.	

Mêler et dissoudre ; à prendre en une fois.

PÉLOSINE.

La pélosine est un alcaloïde qui a été retiré par Weggers de la racine de *Pareira brava* (*Cissampelos pareira*), il a été étudié par Bœdeker et Williams. On lui attribue la formule $C^{18}H^{21}AzO^{5}$. Dans ces derniers temps, Flückiger a démontré que la pélosine était identique avec l'alcaloïde retiré du *Botryopsis platyphylla* ainsi qu'avec la bebéerine, la buxine et la paricine.

Propriétés chimiques et physiques. — La pélosine est un vernis amorphe et transparent quand elle provient de l'évaporation de sa solution éthérée. Par addition d'eau à l'éther et distillation, elle se sépare sous la forme d'une poudre blanche renfermant 1 1/2 $H^{2}O^{2}$, qu'elle perd à 100°.

Elle est incristallisable, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, le sulfure de carbone, plus soluble dans l'alcool et la benzine, très soluble dans le chloroforme et l'acétone.

Sa solution acétonique polarise faiblement à droite.

Elle bleuit le tournesol rougi par les acides et s'altère au contact de l'air, surtout sous l'influence de la chaleur et de l'humidité.

L'acide azotique moyennement concentré la résinifie.

Distillée avec de la potasse, elle donne de la méthylamine, de la diméthylamine, et une base analogue au pyrrol.

Cet alcaloïde possède la propriété remarquable d'être précipité de sa solution chlorhydrique concentrée par le sel ammoniac, par l'azotate de potasse et par l'iodure de potassium, par ce dernier sel même en solutions très étendues.

Bœdeker et Flückiger ont préparé et étudié plusieurs de ses sels.

Généralement, ces sels sont fort solubles et ont été obtenus amorphes ou en flocons ; les réactifs généraux des alcaloïdes les précipitent.

La pélosine se combine aux acides pour former des sels.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme de poudre blanche, amorphe, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool. On le prépare en faisant passer dans une solution de pélosine (privée d'eau), dans l'éther anhydre, un courant de gaz chlorhydrique.

Le *chloroplatinate* est un précipité jaune pâle amorphe, s'électrisant facilement. La chaleur le détruit en donnant des produits gazeux à odeur désagréable.

Le *chromate neutre* est en flocons jaunes qui se forment quand on ajoute du bichromate de potasse à une solution de chlorhydrate de pélosine.

Extraction. — On la prépare en épuisant les racines par de l'eau aiguisée d'acide sulfurique, et l'on précipite l'extrait par du carbonate de soude, qu'on évite d'ajouter en excès.

Flückiger purifie la pélosine ainsi obtenue en la faisant dissoudre dans l'eau grâce à un courant d'acide carbonique ; on chauffe, l'alcaloïde précipite de nouveau et on le dissout dans le sulfure de carbone.

PEREIRINE.

Le chimiste brésilien Ezequiel Correia dos Santos a le premier retiré la pereirine des écorces du *Pau-pereira* (apocynées). Cette substance a été étudiée par Domingos Freire et Hesse.

Propriétés chimiques et physiques. — La pereirine constitue une poudre amorphe, grise, qui commence à fondre vers 118° et devient liquide vers 124°. Elle est très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. L'acide sulfurique la dissout en se colorant en rouge violet, l'acide nitrique concentre en rouge pourpre. Elle forme des sels avec les acides. Ces sels sont ordinairement très solubles dans l'eau. Les principaux sont le chlorhydrate, le sulfate, le valérianate, qui ont, pour les préparations pharmaceutiques, remplacé la pereirine, de beaucoup inférieure à eux à cause de son insolubilité et de ses impuretés chimiques.

Extraction. — On traite par l'alcool bouillant les écorces du *Pau-pereira* convenablement divisées. La liqueur alcoolique est distillée, et l'extrait, traité par le carbonate de soude, est agité avec de l'éther. Cette solution éthérée est agitée avec de l'acide acétique étendu.

La liqueur acétique est séparée, additionnée d'ammoniaque et reprise par l'éther. Le précipité qui se forme est recueilli, c'est la geissospermine. La pereirine reste en dissolution. On évapore, on transforme la base en un sel pour la purifier et on décompose pour avoir la base.

Action physiologique. — L'action physiologique de la pereirine a été étudiée sur les animaux par Cypriano de Freytas et Bochefontaine. Le chlorhydrate a été employé de préférence à la pereirine. De leurs recherches, ces savants ont conclu que la pereirine avait pour effet capital de paralyser les mouvements volontaires et réflexes par le fait d'une action sur le cerveau et sur l'acte sensitif bulbo-médullaire. Le Dr Lacerda, de Rio de Janeiro, après avoir reproduit les expériences de Freytas et Bochefontaine, a constaté, outre les phénomènes signalés par eux, une notable accélération des mouvements cardiaques, avec abaissement de la pression sanguine dans les artères et paralysie de l'extrémité cardiaque du pneumogastrique. Enfin, Guimaraes, préparateur à la faculté de médecine de Rio, s'est livré à une étude approfondie des effets de cette substance. Il en divise l'action en trois phases :

1° Une période d'excitation caractérisée par un léger tremblement con-

vulsif de la peau, l'accélération des mouvements respiratoires, la diminution de la température centrale et périphérique pouvant aller jusqu'à 4° et du nombre des pulsations, un état de torpeur des mouvements volontaires;

2° Une période de paralysie fonctionnelle consistant dans l'aphonie, l'accélération des mouvements cardiaques et la diminution du nombre des respirations, l'augmentation de la température, la paralysie des mouvements volontaires;

3° Une période de paralysie complète qui se termine par la mort.

Effets thérapeutiques. — La pereirine possède une efficacité incontestable dans les fièvres malariques, particulièrement dans les formes intermittentes. Cette efficacité repose sur de nombreux faits et des succès parfaitement constatés. Le Dr Backer, de Macahé, a fait cesser une fièvre intermittente de forme grave survenue chez une petite fille de neuf ans et ayant résisté à toutes les médications ordinaires. Le Dr Fereira a obtenu un succès complet en administrant le chlorhydrate de pereirine dans un cas grave de fièvre rebelle, qui avait résisté au sulfate, au valérianate, au bromhydrate de quinine, ainsi qu'à la médication arsenicale. Ce succès l'a engagé à employer ce corps dans un grand nombre de cas. Les résultats heureux qu'il a constamment obtenus lui ont suggéré les réflexions suivantes sur la valeur de la pereirine.

Il s'agit, dit-il, d'un agent précieux et d'une efficacité irrécusable dans les modalités intermittentes de l'impaludisme aigu et non pas d'un moyen aléatoire et doué de propriétés douteuses. N'oublions pas qu'il arrive bien des fois de rencontrer des cas où, malheureusement, les préparations quiniques échouent d'une façon complète et évidente; on ne doit pas, dans ces cas, se croiser les bras et méditer sur la maladie.

Il est donc nécessaire de bien connaître la portée des autres ressources que la matière médicale nous fournit et d'être au courant des moyens dont la vertu a été mise en évidence par l'expérimentation clinique. Le chlorhydrate de pereirine se trouve dans ces conditions, et partant les praticiens ne doivent pas l'oublier dans les cas désespérés où l'affection s'éternise et résiste à toutes les médications en même temps que le malade s'affaiblit de plus en plus, devient cachectique et s'approche ainsi chaque jour du tombeau.

Dans l'immense majorité des cas, un brillant succès viendra couronner cette pratique, et le clinicien n'aura qu'à se louer d'avoir eu recours à l'inestimable médicament qui devra désormais occuper une place marquée dans la thérapeutique de la malaria.

Doses, formules. — La pereirine est employée à la dose de 50 centigrammes à 1 gramme. Le chlorhydrate peut être administré à la dose de

2 grammes. Il est bon de frictionner et de donner 10 à 20 centigrammes toutes les heures.

Potion.

Chlorhydrate de pereirine	2	grammes.
Sirop d'écorces d'oranges amères . .	30	—
Eau	150	—

A prendre par cuillerées à soupe toutes les demi-heures.

PHYTOLACCINE.

La découverte de la phytolaccine est due à Prestons. Elle existe dans la plante qui porte le nom de phytolaque. C'est un grand végétal herbacé fort commun dans l'Amérique du Nord ; il appartient à la famille des atriplicées.

Propriétés chimiques et physiques. — La phytolaccine se présente sous forme de cristaux blancs, insolubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau et presque insolubles dans l'éther et dans le chloroforme. Ils ne laissent pas de résidu quand on les chauffe sur la lame de platine et leur solution aqueuse est précipitée par l'acide phosphomolybdique, le tannin, l'iodhydrargyrate de potassium, le chlorure d'or. Les acides azotique, chlorhydrique et sulfurique concentrés les dissolvent sans donner de coloration particulière. Leur solution alcoolique neutralisée par l'acide chlorhydrique donne naissance à des aiguilles cristallines presque incolores, peu solubles dans l'alcool, bien solubles dans l'eau et d'une saveur acide très forte qui constituent le chlorhydrate de phytolaccine.

Extraction. — Une décoction concentrée de racines est précipitée par l'acétate de plomb, filtrée, et le plomb en excès enlevé par l'hydrogène sulfuré. Le liquide concentré est mélangé à une solution d'égal volume d'alun. On chauffe, et après addition d'un petit excès d'ammoniaque, le tout est évaporé au bain-marie. Le résidu pulvérisé est traité par l'alcool qui laisse, à l'évaporation, une masse jaune cristalline qu'on purifie par divers traitements au charbon animal et à l'alcool.

Effets thérapeutiques. — La phytolaccine paraît constituer le principe actif de la phytolaque employée aux États-Unis comme émétique et purgatif populaire.

PICOLINE.

La picoline a été isolée pour la première fois par Unverdorben dans l'huile animale de Dippel. Ce chimiste, qui lui avait donné le nom d'odorine, ne l'avait pas obtenue à l'état de pureté. Plus tard, Anderson l'isola du gou-

dron de houille et l'appela *picoline*. On l'a retrouvée depuis dans le goudron provenant de la distillation des schistes bitumineux du Dorsetshire et parmi les produits de la distillation sèche de la tourbe.

Propriétés chimiques et physiques. — La picoline de l'huile animale de Dippel forme un liquide incolore, mobile, d'une odeur pénétrante. Soumise à l'action de la chaleur, elle bout à 135° et possède à 0° une densité de 0.9613. D'après Thénius, elle bout à 135° et sa densité à 22°5 est égale à 0.933.

Elle est soluble dans l'eau en toutes proportions, mais elle est séparée par la potasse et les sels alcalins. Elle a une réaction alcaline et ramène au bleu le papier de tournesol rougi par un acide; elle répand d'abondantes fumées blanches quand on approche une baguette de verre humectée d'acide chlorhydrique. Sa solution aqueuse ne coagule pas l'albumine.

Elle n'est colorée ni par l'air, ni par le chlorure de chaux et l'acide chromique. Ce dernier ne donne qu'un léger précipité jaune. La picoline précipite en partie la solution de chlorure cuivrique et produit un liquide bleu clair qui dépose par l'évaporation des cristaux prismatiques. Elle donne des sels doubles avec les chlorures de mercure, d'or, d'étain et d'antimoine. Elle ne précipite ni le nitrate d'argent, ni le sulfate de magnésium.

L'action du chlorure sur la picoline varie avec les conditions de l'expérience. Lorsqu'on fait passer du chlore dans une solution aqueuse de picoline, le liquide brunit et donne avec la potasse un précipité résineux, mais lorsqu'on introduit dans un flacon rempli de chlore de la picoline en excès, celle-ci se transforme en une masse cristalline de chlorhydrate de trichloropicoline.

La picoline additionnée d'un excès d'eau de brome donne un abondant précipité rougeâtre qui, du jour au lendemain, se convertit en une huile de même couleur. Le produit est insoluble dans l'eau et ne possède pas de propriétés basiques.

L'iode en présence de l'eau donne de l'iodhydrate de picoline et une substance résineuse.

D'après Weidel, la picoline de l'huile animale de Dippel est un mélange de deux isomères dont l'un bout à 133°9, et l'autre à 141°1. La picoline peut être obtenue synthétiquement par distillation de l'acroléine ammoniaque et par l'action de l'ammoniaque alcoolique sur le tribromure d'allyle.

La picoline forme des sels avec les acides. Ces sels cristallisent moins facilement que ceux d'aniline. Ils ressemblent beaucoup aux sels de pyridine. La combinaison de la base avec l'acide est très énergique et produit un dégagement de chaleur considérable. Les sels sont fort solubles dans l'eau et

dans l'alcool, et plusieurs d'entre eux sont déliquescents. On peut évaporer leur solution à 100°; ils ne brunissent que très peu à l'air.

L'*azotate* est en prismes.

Le *chlorhydrate* se présente en cristaux prismatiques, déliquescents, qui peuvent être sublimés.

L'*oxalate* se dépose en prismes raccourcis et radiés, fort solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Préparation. — Pour extraire la picoline des huiles provenant de la destruction des matières organiques, il faut opérer sur une grande quantité de produit, car celui-ci n'en renferme généralement que de faibles proportions.

On agite le liquide huileux avec de l'acide sulfurique étendu de deux fois son volume d'eau, et l'on répète, au besoin, une seconde fois cette opération; la solution acide laisse séparer un liquide clair, qu'on fait bouillir ensuite, tant qu'il se dégage du pyrrol, l'opération étant terminée lorsqu'un morceau de bois de pin, humecté d'acide chlorhydrique, ne se colore plus en rouge dans les vapeurs aqueuses. Le liquide filtré est additionné de soude et distillé, tant que la vapeur d'eau entraîne des produits basiques. Ceux-ci étant sursaturés par la potasse solide, en évitant une trop grande élévation de température, il se sépare une couche huileuse, qu'on décante et qu'on chauffe peu à peu, jusqu'à l'ébullition avec de l'acide azotique, si on y constate la présence de l'aniline; dans ces conditions, l'aniline est détruite, tandis que les bases pyridiques ne sont pas altérées. On précipite par l'eau, on filtre, on ajoute de la potasse solide et l'on déshydrate complètement avec une nouvelle quantité de potasse caustique. Il ne reste plus qu'à séparer le mélange des bases par une série de distillations fractionnées, et à recueillir ce qui passe vers 135°.

Action physiologique. — L'action physiologique de la picoline a été étudiée par OEscher de Coninck et Pinet. On lie l'artère d'une grenouille pesant 30 grammes; on injecte sous la peau de l'avant-bras 4 centigrammes de substance. Il se produit d'abord de l'irritation locale, puis, après un temps variant de dix à quinze minutes, l'animal s'engourdit et reste, au bout de quinze à vingt minutes, absolument immobile sur le dos. Si l'on prend le sciatique dans le membre opposé à celui où l'injection a été faite, et si, avec la pince de Pulvermacher, on excite le bout central du nerf coupé, puis le bout périphérique, voici ce qu'on observe : L'électrisation du bout central ne donne rien, l'électrisation du bout périphérique produit des mouvements très affaiblis dans le membre correspondant. Du côté où l'artère fémorale a été liée, l'électrisation donne lieu à des mouvements énergiques dans le membre;

la respiration est ralentie et modifiée dans son rythme. Le cœur bat onze à treize fois au quart. L'animal revient au bout de vingt-quatre heures environ. Une dose de 15 centigrammes détermine la mort d'une grenouille du même poids.

Ainsi, la picoline abolit le pouvoir excito-moteur des centres nerveux et diminue l'excito-motricité du système nerveux périphérique; elle se rapproche donc de la cicutine.

Si l'on soumet une grenouille aux vapeurs de picoline, l'animal est totalement engourdi au bout de dix minutes. Les systèmes nerveux central et périphérique ne réagissent plus sous l'influence de l'électricité; mais ici l'action est due en majeure partie à l'absorption cutanée.

Sur les cobayes de poids moyen, l'injection sous-cutanée de 6 centigrammes de substance en solution au cinquième produit au bout de quinze à vingt-cinq minutes un léger engourdissement qui devient bientôt complet. Mais ces animaux sont généralement emportés par un phlegmon diffus dû à l'injection après être revenus à l'état normal.

Sur un chien de moyenne taille de 11 kilogrammes, l'injection intraveineuse de 10 grammes d'une solution à 4 p. c. détermine rapidement de la salivation qui devient très abondante si l'on continue l'injection; 50 grammes de la solution injectés de cette façon ne produisent qu'un engourdissement passager, mais 100 grammes engourdissent assez fortement l'animal, qui meurt la nuit suivante. A l'autopsie, les centres nerveux sont fortement congestionnés.

La picoline n'est pas sialagogue; la salivation qu'elle produit est due à une action sur le système nerveux central, et non à une action spéciale sur la glande. C'est ce que des expériences directes ont démontré.

PILIGANINE.

La piliganine a été retirée par Bardet du piligan lycopode, voisin par ses caractères botaniques du *Lycopodium Selago*. Le piligan est connu au Brésil; c'est probablement la variété connue sous le nom de *Lycopodium Saussurus* de Lamarck. On le trouve en Colombie, dans le haut Pérou et la Nouvelle-Grenade. Il appartient à la famille des lycopodiacées.

Propriétés physiques et chimiques. — La piliganine n'a pas encore été obtenue à l'état cristallisé. Elle se présente sous forme d'une masse molle, légèrement jaune et transparente, dont l'odeur vireuse rappelle celle de la pelletiérine. Elle possède une réaction alcaline et émet des vapeurs blanches à l'approche d'un agitateur mouillé d'acide chlorhydrique non fumant.

La piliganine est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, peu soluble dans l'éther.

Elle se combine aux acides et forme des sels avec eux. Le chlorhydrate, évaporé sur l'acide sulfurique, forme de petits cristaux microscopiques; il est très déliquescent; il donne les réactions suivantes avec les réactifs des alcalis organiques; Phosphomolybdate de soude, précipité blanc jaunâtre; iodure de potassium ioduré, précipité brun clair; tannin, précipité blanc; iodure double de mercure et de potassium, précipité blanc, caillebotté très abondant.

Extraction. — On traite le piligan pulvérisé par l'eau bouillante; la liqueur ramenée à consistance d'extrait mou est épuisée par l'alcool fort.

La solution alcoolique est précipitée par l'acétate de plomb, filtrée et additionnée d'un lait de chaux qui précipite l'excès de plomb. On filtre de nouveau et la solution claire est neutralisée par l'acide tartrique ajouté en léger excès, puis on filtre. Après distillation du dernier produit, le résidu est repris par l'eau qui sépare un peu de résine, filtré, et enfin traité par le carbonate de soude; cette solution est ensuite agitée avec le chloroforme.

La solution chloroformique est distillée; elle abandonne un résidu de matière poisseuse de couleur jaune foncé, on purifie par dissolution dans l'acide, et, après une nouvelle précipitation par le carbonate de soude, on agite encore avec le chloroforme et on évapore pour obtenir la piligine.

Action physiologique.— L'action de la piligine a été étudiée par Ch. Capdeville. C'est un produit très toxique. Des doses de 10 à 20 centigrammes suffisent pour tuer des lapins et des chiens en peu de temps (une heure environ). Un à 2 centigrammes tuent les grenouilles dans un laps de temps qui varie entre trois heures et demie et quatre heures.

La piligine porte principalement son action sur le système nerveux et plus particulièrement sur le bulbe et les pneumogastriques.

Après l'administration du poison, on constate les troubles suivants :

Un tremblement convulsif qui se généralise rapidement à tout le corps, une exagération considérable de l'action réflexe qui persiste jusqu'aux derniers moments de la vie. Ces réflexes ne sont pas localisés; ils se produisent au contraire sur tout le corps lorsqu'on touche un membre postérieur, par exemple, ce qui montre que la moelle est mise en jeu jusque dans ses parties céphaliques.

On voit ensuite survenir des convulsions et des vomissements violents. Ces convulsions deviennent de plus en plus nombreuses et persistent jusqu'à la mort.

Du côté de la circulation, on constate une diminution des contractions cardiaques, qui deviennent de plus en plus faibles et irrégulières jusqu'à ce qu'il y ait arrêt du cœur.

On relève aussi un affaiblissement rapide de l'amplitude des mouvements respiratoires, tandis que ceux-ci augmentent en nombre; ils deviennent de plus en plus espacés et faibles et produisent des phénomènes d'asphyxie.

Cette action sur le cœur et le poumon doit être certainement la conséquence de l'action du poison sur les pneumogastriques.

Notons enfin : douleurs de tête violentes, vertiges, phénomènes dépressifs.

Effets thérapeutiques. — La piligine est un éméto-cathartique des plus violents. Les indigènes dans la République Argentine emploient empiriquement le piligan dans les catarrhes gastriques *a frigore* ou par alimentation défectueuse. Jusqu'à nouvel ordre, on doit être d'une très grande prudence dans l'emploi de la piligine. De nouvelles expériences sont indispensables pour fixer les doses à administrer et déterminer les cas où cet agent peut être efficace.

PILOCARPINE.

La pilocarpine existe avec la jaborandine dans les feuilles du jaborandi *Pilocarpus pinnatus* (rutacées). Elle a été isolée par G. Hardy et étudiée par Gerrard, Pœhl, Kingzett, Parodi et Chastaing.

Propriétés chimiques et physiques. — La pilocarpine constitue une masse incolore et légèrement hygrométrique; elle est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Elle dévie à droite le rayon de la lumière polarisée. Sous l'influence de la chaleur, elle se transforme en jaborine isomère de la pilocarpine.

L'acide azotique ordinaire, même à la température de l'ébullition, agit faiblement sur la pilocarpine. L'acide azotique fumant en grande quantité la transforme en jaborandine. L'acide chlorhydrique en tube scellé transforme la pilocarpine en son isomère la jaborine; en évaporant une solution de pilocarpine dans une grande quantité d'acide chlorhydrique, onforme un mélange de jaborine et de jaborandine.

En ajoutant du brome à une solution de pilocarpine dans le chloroforme, on constate une élévation sensible de la température, et le mélange devient acide.

Au bout de quelques instants se dépose un liquide huileux; en attendant davantage, quelques cristaux se forment sur la paroi de l'appareil, la réaction étant faite dans un entonnoir à robinet fermé par un bouchon de verre.

La partie huileuse débarrassée de l'excès de brome et d'acide bromhydrique, reprise par une très grande quantité de chloroforme, y cristallise par évaporation très lente.

Le produit formé est unique. Les masses cristallines sont constituées par de petits prismes microscopiques. Ce corps est du bibromure de bromhydrate

de pilocarpine bibromée. Au contact d'un métal, le cuivre, par exemple, ce sel abandonne du brome.

Pur et sec, il est inodore, mais l'air humide lui fait perdre du brome et du carbone; alors, il présente une odeur sensible d'éther butyrique.

La *pilocarpine bibromée* est obtenue en traitant en présence de chloroforme le bibromure de bromhydrate de pilocarpine bibromée par l'oxyde d'argent et un peu d'eau. La base bromée passe en dissolution dans le chloroforme.

Cette base présente l'aspect de la pilocarpine. C'est un liquide, mais plus épais que la pilocarpine. Elle bleuit le tournesol, mais moins énergiquement que la pilocarpine. Elle précipite par le chlorure de platine.

Le meilleur dissolvant du bibromure de bromhydrate de pilocarpine bibromée est l'alcool, mais la moindre élévation de température décompose ce sel en présence d'alcool.

La base bibromée se dissout bien dans le chloroforme. On peut en obtenir les sels cristallisés par addition des acides en solution alcoolique et évaporation à basse température.

Si le brome agit sur la pilocarpine en présence d'un peu d'eau, il y a perte de carbone à l'état de gaz carbonique, et la base bromée obtenue diffère de la pilocarpine par deux équivalents de carbone en moins.

En faisant agir le chlore sur la pilocarpine en solution chloroformique, on obtient un *bichlorure de chlorhydrate de pilocarpine bichlorée*, $C^{22}H^{14}Cl^2Az^2O^4$, HCl,Cl^2. Ce corps présente l'aspect d'un vernis un peu mou; il se dissocie spontanément et lentement, car peu à peu dans l'exsiccateur il devient nébuleux, et finalement il se transforme en une masse ayant l'apparence du miel, et composée uniquement de cristaux. A ce moment, le bichlorure s'est transformé en *chlorhydrate de pilocarpine bichlorée*. (Chastaing.)

La transformation est complète au bout de deux ou trois mois.

Quand le chlore réagit sur la pilocarpine en présence d'humidité ou d'une lumière vive, il y a formation de produits secondaires.

En distillant la pilocarpine en présence d'hydrate alcalin, Pœhl a constaté la formation d'un alcali présentant les propriétés chimiques et optiques de la conicine.

Kingzett a obtenu de la triméthylamine.

Harnach et Meyer ont obtenu la même base, mais aucune trace d'alcali semblable à celui indiqué par Pœhl.

La pilocarpine brute leur a cependant fourni, vers 160°, une base fort analogue à la conicine; ils en attribuent la formation non à la pilocarpine, mais à un produit qui l'accompagnait, peut-être à la jaborine.

Chastaing a obtenu de la méthylamine, ou plutôt un mélange de monométhyl et de diméthylamine, mais point de base volatile présentant les caractères de la conicine.

Il suffit de remarquer que les proportions relatives de base organique et d'alcali fixe, aussi bien que la température, peuvent modifier le produit de distillation.

La partie non distillée renferme de l'acide butyrique, un peu d'acide acétique résultant de l'oxydation de l'acide butyrique et de l'acide carbonique.

La pilocarpine s'unit aux acides pour former des sels.

L'*acétate* est incristallisable, insoluble dans le sulfure de carbone.

L'*azotate* est soluble dans l'eau et dans l'alcool bouillant d'où il se sépare par refroidissement en houppes cristallines. Il est insoluble dans l'éther, la benzine, le sulfure de carbone.

Le *chlorhydrate* est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme ; il est insoluble dans l'éther, la benzine et le sulfure de carbone.

Le *chloroplatinate* se présente en belles lamelles jaunes irisées. A 100°, elles sont anhydres.

Le *phosphate* cristallise en tables brillantes ; il est soluble dans l'eau, l'alcool bouillant, insoluble dans l'éther.

Extraction. — Il existe divers procédés pour extraire la pilocarpine. Les plus usités sont : les procédés E. Hardy, Pœhl, Petit, Gerrard.

Procédé Hardy. — On épuise les feuilles ou l'écorce de jaborandi par l'alcool à 80° additionné d'acide chlorhydrique dans la proportion de 8 grammes par litre. On distille et on évapore en consistance d'extrait liquide.

On reprend par une petite quantité d'eau et on filtre.

On traite par l'ammoniaque en léger excès et par une grande quantité de chloroforme. On distille le chloroforme ; on dissout le résidu dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique ; on filtre. On traite de nouveau par le chloroforme et l'ammoniaque.

La solution chloroformique est agitée avec de l'eau à laquelle on ajoute, goutte à goutte, de l'acide chlorhydrique en quantité suffisante pour saturer la pilocarpine. Les matières étrangères restent dans le chloroforme, et, par évaporation de la liqueur aqueuse, on obtient du chlorhydrate très bien cristallisé, en longues aiguilles s'irradiant autour d'un centre commun. Le chlorhydrate dissous dans l'eau distillée, puis traité par l'ammoniaque et le chloroforme, donne la pilocarpine par évaporation de la solution chloroformique.

Procédé Pœhl. — On fait digérer les feuilles de jaborandi dans de l'acide chlorhydrique étendu (1 p. c.). On traite par l'acétate de plomb et on filtre. Le liquide filtré est précipité par l'acide phosphomolybdique, et le phosphomolybdate de pilocarpine lavé à l'acide chlorhydrique dilué, puis décomposé par la baryte caustique à une température qui ne dépasse pas 100°.

Procédé Petit. — Les feuilles de jaborandi sont épuisées au moyen de l'alcool à 80° contenant, par litre, 8 grammes d'acide chlorhydrique. On distille la liqueur alcoolique. Le résidu extrait est dissous dans l'eau distillée et il se sépare une quantité de résine considérable. La solution aqueuse est additionnée d'ammoniaque en excès et de chloroforme et par agitation le chloroforme s'empare de la pilocarpine. Le chloroforme est séparé; de nouveau le chloroforme est agité avec la liqueur ammoniacale; plusieurs traitements sont nécessaires.

La pilocarpine impure, obtenue comme résidu de la distillation du chloroforme, est saturée exactement par de l'acide azotique étendu. La liqueur filtrée, évaporée au bain-marie, donne une masse cristalline très colorée de nitrate de pilocarpine.

Ce nitrate est introduit dans un petit appareil à déplacement cylindrique et modérément tassé; puis on lessive avec de l'alcool absolu froid. Toute la matière colorante est dissoute par l'alcool, et il reste du nitrate qui est déjà d'une grande blancheur après ce premier traitement. Pour l'obtenir en beaux cristaux, on le dissout à l'ébullition dans l'alcool absolu; on ajoute une petite quantité de noir animal lavé en grains. La solution alcoolique bouillante est filtrée; elle laisse déposer en refroidissant de magnifiques cristaux de nitrate de pilocarpine d'une blancheur parfaite.

Par ce procédé, Petit a obtenu par kilogramme de jaborandi environ 5 grammes de nitrate de pilocarpine.

De ce nitrate cristallisé, on peut facilement retirer la pilocarpine et l'obtenir exempte de jaborine.

Procédé Gerrard. — Les feuilles de jaborandi sont traitées par l'alcool à 84°, renfermant 1 p. c. d'ammoniaque concentrée. La liqueur est neutralisée par l'acide tartrique, puis distillée pour en retirer l'alcool. Le résidu est traité de nouveau par un excès d'ammoniaque alcoolique; la liqueur est distillée; on extrait la pilocarpine du résidu par le chloroforme. L'alcaloïde provenant de l'évaporation de ce véhicule est combiné avec de l'acide nitrique, et ce sel est soumis à la cristallisation au moyen de l'alcool absolu et de l'évaporation.

On en dégage ensuite la base.

Séparation de la pilocarpine et de la jaborine. — Quand la pilocarpine

a été préparée par le procédé Petit, elle ne renferme pas de jaborine.

Dans le cas où l'on aurait un mélange de sels de pilocarpine et de jaborine, on peut les séparer comme il suit :

On précipite les sels en solution alcoolique par le chlorure platinique; on lave les chloroplatinates avec de l'alcool, et on dissout le résidu dans l'eau bouillante, qui abandonne par le refroidissement de fines lamelles. Elles sont décomposées par l'hydrogène sulfuré ; la solution filtrée est sursaturée par la soude et agitée avec de l'éther qui enlève la jaborine et ne dissout qu'une très faible proportion de pilocarpine. On isole celle-ci par l'acide phosphotungstique, et on la remet en liberté par la baryte.

La présence de la jaborine se reconnaît à l'effet physiologique qu'elle produit sur le cœur de la grenouille : même en très petite quantité, elle paralyse les mouvements du cœur à la façon de l'atropine.

Synthèse de la pilocarpine. — Identité de la pilocarpine de synthèse et de la pilocarpine du jaborandi. — La pilocarpine peut être obtenue par synthèse.

La pilocarpine obtenue de cette manière est identique avec la pilocarpine naturelle. Les expériences physiologiques démontrent cette identité de la manière la plus évidente : Sur un chien légèrement curarisé, on introduit et on fixe une canule dans le conduit de Warthon d'une des glandes sous-maxillaires. Puis on fait dans la veine saphène interne une injection d'une petite quantité de pilocarpine de synthèse; aussitôt il se produit un écoulement salivaire très abondant qui persiste longtemps, jusqu'à la mort de l'animal que l'on tue par une piqûre du bulbe. Cet écoulement ressemble par tous ses caractères, par son abondance, par la nature de la salive, à la salivation que détermine la pilocarpine extraite du jaborandi.

Une grenouille est disposée pour le tracé cardiographique avec la pince de Marcy. Quelques gouttes de la solution sont versées sur le cœur. Les battements de cet organe diminuent peu à peu de force, et avant qu'ils ne soient complètement arrêtés, on projette une petite quantité d'une solution d'atropine. Aussitôt les battements du cœur reprennent de la vigueur et une seconde dose d'atropine les ramène à leur force naturelle comme cela arrive avec la pilocarpine du jaborandi.

Action physiologique. — Le jaborandi, ou mieux son principe actif, la pilocarpine, produit des phénomènes physiologiques d'une très grande intensité. Sous l'influence de petites doses, le sujet ressent au bout de quelques minutes des picotements, d'abord au visage, qui se colore vivement, et bientôt sur le reste du corps; des gouttelettes de sueur sortent de toutes parts et ne tardent pas à ruisseler.

En même temps, la salive afflue dans la bouche, d'où elle s'écoule en telle abondance que la parole en est embarrassée et que le patient est obligé de se tenir incliné sur une cuvette pour y laisser tomber le flot de liquide.

Ces symptômes sont accompagnés d'une élévation notable de température et d'une diminution sensible de pression intra-vasculaire. Après avoir grandi, ils décroissent progressivement et cessent complètement au bout d'une heure, une heure et demie ou deux heures de durée, laissant après eux un peu d'abattement, de soif et de sécheresse de la gorge.

On peut dire que la salivation ne manque jamais et qu'elle l'emporte ordinairement sur la sudation quand les effets sont incomplets. La sudation liquide plus irrégulière et plus inconstante fait parfois complètement défaut, mais ce cas est extrêmement rare.

Avec des effets sialagogues et diaphorétiques faibles ou nuls coïncident d'autres phénomènes hypercriniques qui semblent y suppléer. Il survient de la diarrhée et même de la diurèse aqueuse.

Les quantités de salive ou de sueur rendues à la suite de l'administration d'une dose de jaborandi sont souvent énormes. Bien des fois, on a recueilli 500, 700 grammes de salive et au delà. D'autre part, les malades mouillent ordinairement deux ou trois chemises, les draps, quelquefois les matelas, sans compter la déperdition due à l'évaporation.

On peut sans exagération porter à 500 ou 700 grammes le poids total de la sueur exhalée.

Pour le D[r] Louis Dupré, la pilocarpine possède un pouvoir hypercrinique incontestable. Elle exerce une action directe, élective sur les glandes salivaires, sudoripares, muqueuses et les organes uropoïétiques. Comme sialagogue, elle égale en puissance le mercure et l'emporte sur lui par l'immense avantage d'être transitoire dans son action et inoffensive dans ses résultats.

Vulpian a étudié l'action sudorifique de la pilocarpine. La sueur, dit-il, commence à se montrer deux à trois minutes après avoir introduit sous la peau 1 centigramme de cette substance. Son apparition est précédée constamment par une légère rougeur de toute l'étendue des téguments. Parfois, quelques instants avant le début de la sueur, les malades éprouvent une sensation de plénitude, de tension de la tête, avec ou sans bruissements d'oreilles. Un peu plus tard, au moment où la sudation est la plus abondante, il se produit une sensation de froid, et l'on a même noté, mais rarement, des frissons avec claquements de dents. Les effets sur l'intestin, la vessie et le canal de l'urèthre (besoin impérieux d'aller à la garde-robe, diarrhée, ténesme vésical, douleurs uréthrales, etc.), peuvent aussi se manifester.

La sueur apparaît d'ordinaire d'abord autour du point où l'injection hypo-

dermique a été pratiquée, puis elle se montre successivement sur le front, le devant de la poitrine, les bras et les cuisses et le reste de l'étendue du corps.

On a évalué la quantité de sueur sécrétée sous l'influence d'une injection hypodermique de 1 à 2 centigrammes de sel de pilocarpine, à 1,000 et même à 2,000 grammes. Il est très difficile d'obtenir des données quelque peu précises sur cette quantité. Dans la plupart des cas, il n'est pas déraisonnable d'admettre que la déperdition de liquide par les glandes sudoripares puisse atteindre le chiffre de 500 grammes.

Les injections sous-cutanées de sels de pilocarpine peuvent être pratiquées plusieurs jours de suite, et elles déterminent chaque fois le même effet, à cela près qu'il peut se faire une légère accoutumance, et que l'on est ainsi entraîné au bout de deux ou trois jours à augmenter dans de très faibles proportions la quantité de sel de pilocarpine que l'on injecte. L'accoutumance est bien peu marquée, — si même elle se produit, — si on laisse s'écouler deux ou trois jours entre les deux injections hypodermiques consécutives.

L'intensité et la durée de la sudation provoquée par les sels de pilocarpine varient suivant l'âge, le sexe, les prédispositions et suivant que l'individu sur lequel on fait une injection hypodermique de l'un de ces sels est en état de santé ou en état de maladie ; la nature de la maladie, la période de son évolution ont aussi une influence sur l'effet produit.

En ce qui concerne la durée, elle est en moyenne d'une heure à une heure et demie ; rarement la sudation dure moins d'une heure ou plus d'une heure et demie.

La sudation sudorale atteint assez rapidement son maximum d'abondance, c'est-à-dire dix à quinze minutes après l'apparition des premières gouttelettes de sueur ; elle se maintient au même degré d'activité pendant quinze à trente minutes, puis elle diminue peu à peu jusqu'au moment où les effets cessent complètement.

Grâce aux expériences de Goltz, Ostrumoff, Luchsinger, Nawrocki, Adamkiewicz, Vulpian, etc., il est permis de supposer que le mécanisme de l'action de la pilocarpine est le même pour les glandes sudoripares que pour les glandes salivaires. C'est sur les extrémités terminales des fibres nerveuses excito-sudorales et non sur les cellules propres des glandes sudoripares qu'agit, selon toute vraisemblance, l'alcaloïde du jaborandi.

La pilocarpine ne semble pas avoir d'action sur la sécrétion lactée, mais elle stimule les mouvements péristaltiques de l'intestin et la sécrétion des glandes.

Action de la pilocarpine sur l'œil. — L'action de la pilocarpine sur l'œil

a été étudiée par plusieurs physiologistes. Le Dr Pietro Albertini résume comme suit les expériences qu'il a faites à l'aide de cette substance : une solution de pilocarpine instillée dans l'œil de l'homme et des animaux produit des effets plus ou moins marqués sur les mouvements de l'iris et de l'accommodation visuelle.

Spillmann a constaté la contraction de la pupille lorsqu'on instille dans l'œil 1 milligramme de pilocarpine dissoute. Le phénomène se produit au bout de dix minutes et atteint son maximum en vingt ou trente minutes; il persiste pendant trois heures.

Dans une première période de l'action de la pilocarpine, il y a du myosis et en même temps spasme accommodatif de la vision; dans une seconde période de plus longue durée, il y a mydriase sans altération de l'accommodation; mais au commencement de cette seconde période, il reste encore un peu de spasme accommodatif.

L'action de la pilocarpine sur l'œil varie en durée et en intensité chez les différents animaux; l'homme est le plus sensible à cette action; cependant, chez le singe, les effets myotiques sont de beaucoup supérieurs à ceux qui se produisent chez l'homme. La pupille des lapins ne ressent presque pas l'action de la pilocarpine. Chez le chien, les effets mydriatiques sont très marqués, mais les effets myotiques le sont moins. Après l'ablation du ganglion cervical supérieur du grand sympathique chez le chien, l'instillation de la pilocarpine ne peut plus produire la dilatation de la pupille.

Il est probable, et il est prouvé en partie d'après les expériences de l'auteur, que la pilocarpine agit en excitant autant le nerf oculo-moteur commun que le grand sympathique. L'action stimulante se fait par l'oculo-moteur, qui est plus rapidement excitable (myosis passager), puis se manifeste l'action sur le grand sympathique, qui est plus lente et plus durable (mydriase intense et de plus longue durée). Tout cela est parfaitement conforme à ce que nous savons des propriétés différentes du grand sympathique et des nerfs crâniens.

Galezowski, dans ses études antérieures à celles d'Albertoni, n'avait trouvé que l'action myotique de la pilocarpine. Le physiologiste italien a reconnu, en outre, l'action mydriatique plus importante, suivant lui, et plus durable que la première. D'autre part, il a noté que pendant que cette dernière action s'exerçait, le pouvoir accommodateur était conservé. On peut expliquer la différence des résultats de deux manières : ou bien Galezowski n'a pu observer la seconde période de l'action de la pilocarpine, ou bien les deux observateurs ont employé des préparations différentes.

Falchi résume, dans la proposition suivante, les résultats obtenus dans les

expériences qu'il a faites sur trois individus légèrement hypermétropiques. Le chlorhydrate de pilocarpine introduit dans l'organisme par voie hypodermique, produit d'abord du myosis, puis celui-ci disparaissant rapidement, une diminution du champ d'accommodation, pendant que la pupille était restée très sensible aux variations d'intensité de la lumière et que les autres effets de la pilocarpine, comme la salivation et la sueur diminuaient, ou cessaient tout à fait.

Effets thérapeutiques. — La pilocarpine est employée dans une foule de cas. Son usage est journalier. Ses nombreuses vertus en font un agent précieux dans le traitement des maladies les plus diverses.

Accouchement prématuré. — L'action de la pilocarpine sur la contractilité utérine a fait l'objet de nombreuses communications. Le Dr Marti Autet a tiré les conclusions suivantes de l'examen des cas observés chez la femme pendant la grossesse et le travail de l'accouchement et des recherches expérimentales faites sur les animaux en état de gestation : Dans un certain nombre de cas, les injections sous-cutanées de pilocarpine ont eu un résultat absolument négatif. Elles n'ont pas déterminé l'apparition des contractions utérines. Il en a été de même dans un certain nombre d'expériences faites sur les animaux. Cependant, lorsque l'utérus se trouve dans certaines conditions, les injections sous-cutanées de pilocarpine semblent pouvoir déterminer des contractions utérines. C'est lorsque la femme ou l'animal en expérience sont déjà en travail ou sont arrivés au terme de la gestation. Dans ces conditions particulières, les contractions utérines apparaissent en général quelques minutes après l'injection sous-cutanée de pilocarpine ; elles augmentent de fréquence pendant quelque temps et se maintiennent dans un état stationnaire, pour diminuer ensuite. De nouvelles injections renouvellent les mêmes effets. Dans certains cas, les contractions observées après les injections ont déterminé l'accouchement. Parfois, leur action a été insuffisante pour amener l'expulsion du produit de la conception. Aussi est-il légitime d'avancer que si, à terme ou pendant le travail de l'accouchement, la pilocarpine semble avoir une influence véritable sur la contractilité de l'utérus, avant le terme de la grossesse, les injections sous-cutanées de ce médicament sont presque constamment inefficaces pour provoquer l'accouchement prématuré. Les Drs Cuzzi, Nicolme, etc., partagent la même opinion.

Affections oculaires. — La pilocarpine est employée sur une grande échelle dans les affections oculaires. Le Dr Daviaux, de Nantes, a obtenu, avec cette substance, de magnifiques résultats dans le décollement rétinien. Le Dr Josse la recommande chaudement dans ce cas. L'action de la pilocarpine, dit-il, est égale à peu près dans tous les cas, dans toutes les variétés

(myopie avec ou sans scléro-choroïdite, excès de travail, refroidissement). L'intervention, même tardive, peut être utile. Les résultats ont presque tous été heureux (15 sur 16). Le traitement a une action rapide et prolongée. Tous les cas ont été influencés heureusement avant la dixième injection. Cette méthode, pour le Dr Josse, est, de toutes celles employées, celle qui donne les plus beaux résultats; l'intervention chirurgicale ne doit plus exister que comme dernière ressource, dans les cas tout à fait sans espoir ou complètement rebelles au traitement par la pilocarpine. Les injections se font par séries de dix à quinze, après lesquelles un repos de huit ou dix jours est accordé; elles sont pratiquées à jeun ou deux heures après le repas, à la partie interne de l'avant-bras. La dose ordinaire est de 10 à 12 gouttes d'une solution au vingtième.

On vante la pilocarpine après l'opération de la cataracte par extraction, dans les affections du corps vitré, l'iridochoroïdite, la kératite superficielle diffuse, l'hyphéma, l'atrophie pupillaire commençante, etc., etc.

Angine catarrhale, catarrhes secs. — La pilocarpine agit très efficacement contre l'angine catarrhale et les catarrhes secs. Elle favorise particulièrement l'expectoration et aide à faire tomber l'irritation. On doit employer de petites doses.

Ataxie. — Le Dr Oscar Jennings a rapporté un cas d'ataxie douloureux où les douleurs, très violentes, résistaient à l'emploi énergique du thermo-cautère et de la morphine. Les pulvérisations d'éther, les bains chauds, les sinapismes sur le rachis et les parois abdominales, n'avaient donné qu'un soulagement passager. L'injection de pilocarpine coupa court à l'attaque aussitôt que la diaphorèse commença, et l'accès ne se produisit plus ultérieurement.

Diphthérie. — De nombreuses expériences ont été faites en Allemagne, en Angleterre et en Amérique, sur le traitement de la diphthérie par la pilocarpine; elles tendent à prouver l'utilité que peut présenter dans certains cas déterminés l'administration d'un médicament auquel on ne songe guère quand on se trouve en face d'une maladie trop souvent considérée comme inexorable. Le Dr Lereboullet a publié une observation intéressante de guérison. Guttman et Sax ont rapporté de nombreux cas où la pilocarpine a réussi parfaitement. Les Drs Giulio et Antonio de Vito ont traité par le même moyen et avec un plein succès trois malades, dont une femme atteinte de diphthérie gangréneuse avec état général grave, engorgement de la rate et des glandes du cou, douleurs rhumatoïdes généralisées très sévères. Le Dr Cassin, d'Avignon, a guéri un enfant de six ans et demi atteint du croup. Le Dr Gerard a aussi obtenu la guérison d'un enfant de dix ans en employant à l'intérieur le chlorhydrate de pilocarpine.

Pour le Dr Lépidi Chioti, la pilocarpine accélère le détachement des membranes et abrège le cours de la maladie. Il est persuadé que l'abondance de la sueur provoquée par cet agent constitue un véritable dépuratif éliminant une grande partie du virus circulant dans le sang.

Éclampsie. — Un grand nombre de médecins considèrent comme absolument rationnel le traitement de l'éclampsie par la pilocarpine. Cette substance agit, en effet, en abaissant la tension intra-vasculaire et détermine une élimination rapide de sécrétions qui peuvent suppléer à l'insuffisance de la dépuration urinaire. Le Dr Fehling rapporte deux cas dans lesquels la pilocarpine a paru exercer une action extrêmement favorable. Biddler, Prochounick et Stroynowski ont publié diverses guérisons obtenues au moyen de la pilocarpine. Le Dr Augier, en insistant sur l'utilité de la pilocarpine dans le traitement de l'éclampsie, croit que cette substance ne doit pas être exclusivement employée et conseille de lui associer la saignée, la morphine ou le chloral. Le Dr James Murphy lui attribue la guérison de deux cas graves d'éclampsie. De nombreuses expériences ont été faites à l'hospice de la Maternité à Bruxelles. Elles ont établi que la pilocarpine jouit d'une puissance remarquable dans les attaques d'éclampsie, surtout chez les sujets atteints d'œdème généralisé. Dans les circonstances où existe un coma profond se prolongeant pendant tout l'intervalle des accès, il y a retour bien plus prompt des facultés intellectuelles qu'on ne peut l'obtenir par les autres moyens employés dans ce but.

Fièvre typhoïde. — En mettant en jeu les fonctions de la peau, la pilocarpine favorise singulièrement l'élimination de l'organisme humain de tous les poisons spécifiques. Le Dr Richard Ryder considère cette substance comme le meilleur médicament qu'on possède contre les premières stades des fièvres infectieuses ou symptomatiques des inflammations organiques. Il a eu occasion d'employer la pilocarpine dans un grand nombre de cas. Il n'a eu qu'à se louer de cet agent. Plusieurs médecins, parmi lesquels nous citerons le Dr Leyden, ont eu recours au même médicament et lui rapportent de nombreux succès de guérison.

Hoquet. — Le Dr Stadler est le premier qui ait appliqué la pilocarpine au traitement du hoquet. Les succès qu'il a enregistrés ont engagé plusieurs praticiens à recourir au même moyen dans les cas graves. Le Dr Buhdorfer rapporte une observation de hoquet très violent d'une durée de trois mois, que des injections de morphine arrivaient à calmer pendant quelques heures, mais qui toujours reparaissait après ce temps de repos. On avait épuisé en vain toute la série des remèdes recommandés contre le hoquet, quinine seule ou jointe à l'extrait de belladone, castoréine, valériane, frictions, pulvérisations d'éther, de chloroforme, zinc, bismuth, émétiques et purgatifs; aucun de

ces moyens n'avait donné le moindre résultat. L'infusion de café vert, de menthe et de mélisse, aidée d'une injection de morphine et de tannin, et administrée lorsque le hoquet durait depuis huit heures, avait procuré quelques moments de vie supportable. Il fallut bientôt pratiquer une nouvelle injection de morphine, le hoquet ayant reparu plus violent et plus fréquent. Tandis qu'au commencement de la maladie les secousses étaient régulières, rythmées et susceptibles d'être comptées, elles étaient devenues beaucoup plus fréquentes, se superposaient les unes aux autres et avaient acquis une telle violence qu'on les entendait depuis la cour à travers deux portes. La malade, assise sur son lit, soutenue par ses parents, était jetée de tous côtés par les secousses ; elle présentait une violente dyspnée, de la cyanose, la tête était ballottée de tous côtés, les yeux saillants, le pouls petit battait nonante-six fois à la minute. Le cou était gonflé. Se rappelant les succès du Dr Stadler, Buhdorfer n'hésita pas à faire usage de la pilocarpine. A peine la première injection était-elle terminée, que le résultat se montrait déjà : le hoquet avait cessé comme par enchantement par une dernière secousse ressemblant à un soupir. Il ne reparut point. 3 centigrammes de chlorhydrate de pilocarpine avaient seulement été employés.

Hydropisie. — C'est surtout dans le traitement des hydropisies que la pilocarpine trouve son indication la plus importante. Depuis longtemps, il est vrai, on emploie pour combattre cet accident les moyens qui provoquent une transpiration abondante; mais la plupart de ceux dont on peut disposer sont infidèles ou dangereux ; les bains en particulier exposent à des congestions dangereuses du côté de la poitrine et de la tête.

On a prétendu que la pilocarpine est contre-indiquée dans les hydropisies liées à une affection organique du cœur, lorsque l'impulsion cardiaque est très affaiblie. Elle aggraverait aussi quelquefois les maladies du rein en augmentant la quantité d'albumine contenue dans les urines. On a mal interprété les faits. La pilocarpine n'affaiblit pas plus les contractions du muscle cardiaque qu'elle n'aggrave les malaises du rein. Il faut, en effet, se rendre un compte exact de l'effet produit par ce médicament. La pilocarpine, en provoquant une sudation abondante, supplée à l'insuffisance de la sécrétion urinaire, et conjure ainsi pendant un certain temps les dangers qui résultent d'un pareil état de choses. Il arrive malheureusement que ce moyen ne produit plus, au bout d'un certain temps, par le fait de l'accoutumance, le résultat espéré. Son action consiste à diminuer les épanchements séreux, et ce résultat peut être considérable, car s'il rétablit la compensation détruite, par exemple dans une affection du cœur, le malade ressent un mieux qui peut se prolonger pendant longtemps.

Maladies de l'oreille. — C'est Politzer qui, au congrès otologique de Milan en 1880, a attiré le premier l'attention sur les injections sous-cutanées de pilocarpine dans les processus récents du labyrinthe.

Après lui, Moos et Wolf ont confirmé les bons résultats obtenus par Politzer. Plus récemment, Jacobson a rapporté une série d'observations du même genre, provenant de la clinique de Lucae. Kosengarten a eu l'idée d'employer les injections sous-cutanées de pilocarpine dans les processus chroniques de l'oreille moyenne. Ce mode de traitement lui a donné d'excellents résultats. Il explique l'action de la pilocarpine de la façon suivante : A la suite des injections sous-cutanées, la muqueuse qui tapisse le tympan devient le siège d'une hyperémie considérable qu'on peut facilement apercevoir lorsque le tympan a conservé sa transparence normale. Dans beaucoup de cas, cette hyperémie va jusqu'au stade d'exsudation. Sous l'influence de ce processus, les tissus sclérosés s'imbibent et se relâchent progressivement. Finalement les exsudats sont de nouveau résorbés.

Les injections de pilocarpine paraissent jouir d'une grande efficacité dans tous les cas d'inflammation chronique de la caisse, ainsi que dans les processus adhésifs, à condition que le traitement soit continué pendant un laps de temps suffisamment long.

Néphrite. — La pilocarpine est employée avec succès dans le traitement des maladies du rein; elle est particulièrement conseillée dans les formes aiguës de la néphrite. Les inflammations du rein, épithéliales ou parenchymateuses, dont le type le plus accompli est la néphrite scarlatineuse, sont susceptibles de guérison complète quand elles sont convenablement traitées. Le plus grand danger que le malade ait à courir tient à la diminution de la sécrétion urinaire. Les épanchements séreux dans la plèvre, l'œdème pulmonaire et les accidents urémiques qui en résultent peuvent rapidement entraîner la mort. Si l'on peut donc remédier de bonne heure aux dangers de la rétention d'urine, les accidents se trouvent conjurés. Or, les meilleurs résultats obtenus en pareille occurrence sont dus à l'emploi des méthodes sudorifiques. Mais il faut savoir faire un choix, et les bains chauds en particulier sont mal supportés dans l'hydrothorax et l'œdème pulmonaire. C'est ici que la pilocarpine trouve merveilleusement son application. C'est le meilleur moyen d'obtenir une amélioration rapide et sûre, en provoquant une sudation abondante, sans danger pour le malade, surtout lorsque celui-ci est jeune et n'a pas été affaibli par une maladie de longue durée. Le médicament doit être administré de façon à provoquer une sudation tous les jours et même deux fois par jour, en certaines circonstances. Cette méthode a sur les diurétiques l'immense avantage de ménager le parenchyme rénal quand celui-ci

présente déjà les lésions de la néphrite. On sait, en effet, que tous les moyens qui ont pour but d'augmenter la sécrétion urinaire sont absolument contre-indiqués dans les cas de phlegmasie rénale. Cependant quand l'œdème tend à se généraliser, qu'il y a de l'oppression, des douleurs de tête, il faut agir sans retard, car le danger est pressant. Si l'on n'avait à sa disposition un sudorifique puissant, il faudrait nécessairement avoir recours aux diurétiques pour augmenter la sécrétion urinaire et faire disparaître les accidents. Ici encore, la pilocarpine trouve merveilleusement son emploi. Elle conjure le danger en provoquant l'issue d'une quantité d'eau considérable. Le médecin peut attendre alors, l'esprit tranquille, le moment où, la néphrite s'améliorant, la diurèse devient plus abondante et prévient ainsi le retour des accidents.

Le Dr Leyden a traité un grand nombre de malades atteints de néphrites consécutives à la diphtérie, compliquées de symptômes graves et de diminution très notable dans la sécrétion urinaire. Chez tous les malades, l'hydropisie et les troubles graves de la respiration ont diminué sous l'influence de la pilocarpine, alors même que la sécrétion urinaire restait encore très minime. Au bout de quelques jours, il a remarqué que la diurèse devenait plus abondante. L'amélioration marchait alors rapidement.

Dans les affections chroniques du rein, le chlorhydrate de pilocarpine diminue les épanchements séreux et l'œdème des membres inférieurs. Il amène dans l'état général du malade une amélioration dont il faut tenir grand compte.

Pour le Dr Druet, la pilocarpine a pour propriétés : dans les néphrites, de débarrasser les reins d'un surcroît de travail en créant une voie de dérivation pour les éléments qui s'éliminent par ces organes ; de faire disparaître les liquides qui infiltrent non seulement le tissu cellulaire sous-cutané, mais encore qui gorgent les poumons et quelquefois la plèvre et le péricarde, et de diminuer et même de faire disparaître la quantité considérable d'albumine qui existe dans l'urine émise par les malades.

Le Dr Prentiss, professeur de thérapeutique à l'école de médecine de Washington, a publié un cas très curieux sur l'action de la pilocarpine dans la pyonéphrite.

Pleurésie. — La pilocarpine est très utile dans le traitement des épanchements pleurétiques, quelle que soit leur ancienneté et quelle que soit l'abondance du liquide. Elle fait très rapidement disparaître le liquide contenu dans la plèvre et fait apparaître des frottements pleuraux. Ses effets sont de courte durée. On voit souvent le liquide se reformer avec une grande rapidité. Il faut continuer la pilocarpine, et on parvient le plus souvent à faire définitivement disparaître le liquide.

Mais une fois le liquide et les frottements pleuraux disparus, la pilocarpine devient absolument inefficace. Il faut le plus souvent alors, pour achever la guérison, avoir recours au traitement tonique et quelquefois aux applications locales de teinture d'iode, par exemple.

Les Drs Lequesne, Gubler, Crequy, Vulpian, Grasset, Wemaere, Vermullen, ont publié de nombreux cas d'épanchements pleurétiques améliorés ou guéris par la pilocarpine.

Outre les cas ci-dessus, la pilocarpine peut heureusement influencer diverses autres maladies. Elle a été essayée avec succès dans le traitement des affections que nous nommons ci-dessous.

Le Dr Testa la considère comme un remède très efficace, ayant le pouvoir de combattre les oreillons et peut-être même de les prévenir.

Nous relevons dans le *Lyon médical* l'observation d'un malade atteint d'une pneumonie double survenue dans le cours d'une albuminurie avec accidents dysentériques. Cette observation est due au Dr Mollière, qui attribue à l'usage de la pilocarpine la guérison de son malade.

Grâce aux sueurs profuses et à la salivation, dit ce praticien, l'épuration nécessaire, indispensable pour la conservation de la vie, peut s'effectuer jusqu'au moment où le poumon redevient assez perméable pour que l'hématose puisse y contribuer aussi pour sa part dans une large mesure. En même temps, la dérivation produite sur toute l'étendue des téguments diminue pour un moment la pression dans les gros vaisseaux et les résistances que le cœur a à surmonter. Ces divers effets sont de nature à appeler l'attention des médecins sur le traitement de la pneumonie par la pilocarpine.

La pilocarpine donne de très bons résultats dans le rhumatisme, elle est très efficace contre les sueurs nocturnes des phthisiques. Murrell s'en est bien trouvé dans une foule de cas. Il a toujours constaté une amélioration graduelle et une diminution très marquée de la sueur ainsi qu'une grande facilité dans le rejet des crachats muqueux.

Les injections hypodermiques répétées de nitrate de pilocarpine paraissent avoir une action curative dans la transpiration fétide des pieds. La suppression de la transpiration des pieds obtenue par l'emploi de cette substance, alors même qu'elle a lieu brusquement, ne paraît pas avoir sur l'organisme de retentissement fâcheux. Sydney Ringer, Armaingaud et plusieurs autres praticiens ont publié de nombreux cas où la pilocarpine a fait merveille.

Accidents consécutifs à l'emploi de la pilocarpine. — La pilocarpine peut amener l'encombrement des poumons par une sécrétion bronchique exagérée.

Le Dr G. Thomas a observé un cas de coma urémique consécutif à l'accouchement dans lequel la pilocarpine provoqua une bronchorée profuse.

Le Dr Sanger a rapporté un cas d'éclampsie et en a cité deux autres qui lui ont été communiqués par des confrères et dans lesquels l'injection de pilocarpine fut suivie d'un œdème très intense des poumons.

Le Dr Napier a observé aussi un cas dans lequel l'injection de pilocarpine fut suivie de symptômes de troubles pulmonaires graves.

Doses, formules. — Le chlorhydrate ou le nitrate de pilocarpine peut être administré à l'intérieur à la dose de 1 à 3 centigrammes. En injections hypodermiques, la dose initiale est de 1 centigramme, qu'on peut porter à deux.

Pilules.

Chlorhydrate de pilocarpine . .	10 centigrammes.
Miel.	Q. s.
Poudre de guimauve	Q. s.

Faire des pilules de 1 centigramme.

Potion (Guttmann).

Chlorhydrate de pilocarpine. .	2 à 4 centigrammes.
Pepsine	60 à 80 —
Acide chlorhydrique . . .	2 gouttes.
Eau distillée	80 grammes.

Une cuillerée à café par heure. L'administration de chaque cuillerée de cette potion doit être suivie immédiatement de celle d'une cuillerée à café de vin de Saint-Raphaël.

Cette potion doit être administrée régulièrement toutes les heures, la nuit aussi bien que le jour. On donnera en même temps du lait chaud, du café ou du bouillon. Comme boisson, on prendra de l'eau froide ou même glacée en grande abondance. On mettra des compresses froides autour du cou.

Cette médication est très recommandée contre la diphthérie chez les enfants.

Solution.

Chlorhydrate de pilocarpine . .	20 centigrammes.
Eau de laurier-cerise	3 grammes.

Injecter 5 à 6 gouttes de cette solution dans les cas de glaucomes aigus et chroniques, iritis, corps flottants, etc.

PIPÉRIDINE.

La pipéridine est une base secondaire. On doit à Cahours sa découverte ainsi que l'étude de ses propriétés et de ses combinaisons. Elle a fait l'objet

de nombreuses recherches de la part de Wertheim, Kœnigs, Lauderburg, Gal, Kraut et Jaeger.

Propriétés chimiques et physiques.—La pipéridine est liquide et incolore; elle est douée d'une odeur particulière qui rappelle à la fois celle du poivre et de l'ammoniaque; elle possède une saveur caustique. Elle se dissout en toute proportion dans l'eau; elle bout d'une manière constante à 106°.

La solution de pipéridine possède les mêmes propriétés que l'ammoniaque à l'égard des sels métalliques. Toutefois, elle se distingue de cet alcali en ce qu'elle ne paraît pas redissoudre les oxydes de zinc et de cuivre.

L'action de l'acide azoteux sur la pipéridine est très vive; il se forme un liquide jaune clair oléagineux et d'une odeur aromatique, auquel Wertheim a donné le nom de nitrosopipéridine. Ce liquide, purifié par la potasse, présente une saveur amère; il est neutre, un peu soluble dans l'eau et plus soluble dans les acides étendus.

La pipéridine dissoute dans l'acide iodhydrique précipite par l'iodure double de bismuth et de potassium.

Lorsqu'on mélange des solutions aqueuses de pipéridine et d'azotate de diazobenzol, on obtient une combinaison qui se dépose du pétrole en cristaux volumineux jaunâtres.

Le brome donne, avec la solution aqueuse de pipéridine, un composé d'addition très instable, se dédoublant à la température ordinaire.

L'acide monochloracétique se combine avec la pipéridine en donnant du chlorhydrate et de l'acide pipéridylacétique.

Le chlorure d'acétyle réagit sur la pipéridine en donnant de l'acétylpipéridine. Lorsqu'on verse de l'iodure de méthyle sur la pipéridine, il se produit une réaction violente; il faut, pour éviter les projections, ajouter l'iodure de méthyle goutte à goutte et refroidir le tube où l'on opère. En employant volumes égaux des deux liquides, on obtient l'iodhydrate de méthylpipéridine sous la forme d'une masse cristallisée d'un beau blanc, soluble dans l'eau; on en sépare au moyen de la potasse la méthylpipéridine qui est un liquide incolore et doué d'une odeur aromatique. Cette base forme avec les acides des sels cristallisés bien définis.

Mise en contact avec l'iodure d'éthyle, la pipéridine s'échauffe fortement, moins cependant qu'avec l'iodure de méthyle. Néanmoins, il faut opérer avec précaution et refroidir le mélange. On chauffe ensuite ce dernier au bain-marie dans des tubes fermés; il se forme une masse de cristaux blancs d'iodhydrate d'éthylpipéridine qui, décomposés par la potasse, donnent de l'éthylpipéridine, base liquide, incolore, soluble dans l'eau et formant des sels cristallisés avec les acides.

L'iodure d'amyle s'échauffe à peine en présence de la pipéridine; mais si l'on porte le mélange à la température de l'eau bouillante dans des tubes fermés, il ne tarde pas à se concréter; au bout de quelques jours, l'expérience est terminée. On reprend les cristaux par un peu d'eau, on distille sur des fragments de potasse caustique et on obtient alors un liquide qui constitue l'amylpipéridine.

Le sulfure de carbone, les chlorures d'acétyle, de benzoïle, de cumyle transforment la pipéridine en des composés analogues aux amides.

La pipéridine a une action alcaline très prononcée; elle ramène fortement au bleu le papier de tournesol rougi par un acide. Les sels qu'elle forme en s'unissant aux acides sont cristallisables.

L'*azotate* cristallise sous la forme de petites aiguilles très solubles dans l'alcool. Sous l'influence de la chaleur, il dégage des vapeurs douées d'une odeur aromatique. On l'obtient en saturant la base par l'acide azotique et en évaporant dans le vide.

Le *chlorhydrate* est un sel formé de longues aiguilles prismatiques incolores, très solubles dans l'eau et dans l'alcool. Ces cristaux se volatilisent à une température peu élevée et ne s'altèrent point à l'air.

Le *chloroplatinate* s'obtient avec le chlorhydrate de pipéridine et le chlorure platinique. Il est très soluble dans l'eau, moins soluble dans l'alcool. Lorsque les cristaux se forment lentement, ils peuvent acquérir plus de 1 centimètre de longueur. Ces cristaux sont de couleur orangée.

Ils fondent à 193° en se décomposant.

Le *chloraurate* est sous la forme d'une poudre cristalline d'un beau jaune d'or, qui s'obtient par action du chlorure d'or sur le chlorhydrate de pipéridine.

L'*iodhydrate* est constitué par de longues aiguilles ressemblant à celles du chlorhydrate.

Cet iodhydrate peut être combiné à l'iodure de bismuth.

L'*oxalate* se présente sous l'aspect de fines aiguilles qu'on obtient en saturant une solution de pipéridine par une solution d'acide oxalique.

Le *sulfate* est un sel cristallisable, très soluble dans l'eau et déliquescent; il s'obtient directement en saturant l'acide sulfurique par la pipéridine.

Formation de la pipéridine. — Les procédés de formation de la pipéridine sont :

1° L'action à chaud de la chaux sodée sur la pipérine.

2° L'action exercée par l'hydrogène naissant, dégagé par le zinc et l'acide chlorhydrique, sur la pyridine (Königs) $C^{10}H^{5}Az + 3H^{2} = C^{10}H^{11}Az$.

3° On fait agir du sodium sur une dissolution alcoolique de pyridine;

il se forme de la pipéridine, mais en petite quantité. (Ladendurg).

On sépare les deux bases au moyen de l'acide nitreux, comme l'a indiqué Königs, et on décompose la nitrosopipéridine par l'acide chlorhydrique.

Ladenburg considère cette méthode comme apte à donner des homologues de la pipéridine.

Préparation. — 1° La pipéridine s'obtient lorsqu'on distille 1 partie de pipérine avec 2 1/2 à 3 parties de chaux potassée. Le produit de la réaction est constitué par de l'eau, deux bases volatiles distinctes, des traces d'une substance neutre douée d'une odeur aromatique analogue à celle des corps de la série benzoïque. Le liquide brut obtenu est additionné de potasse en fragments, ce qui amène la séparation d'une matière huileuse, légère, à odeur ammoniacale et soluble en toutes proportions dans l'eau : c'est la pipéridine.

Elle est soumise à la distillation et passe presque entièrement de 105° à 108°. Vers la fin de la distillation, le thermomètre monte rapidement à 210°, et y reste à peu près stationnaire.

Le premier produit distillé est la pipéridine : redistillée, elle passe à 106°.

2° Wertheim prépare la pipéridine en distillant l'extrait alcoolique de poivre avec un excès de potasse. Le produit de distillation est incolore et renferme une huile essentielle, de l'ammoniaque et de la pipéridine. L'huile essentielle est en grande partie séparée par action de l'eau, les deux bases étant transformées en chlorhydrates.

On évapore à siccité et on reprend par l'alcool absolu, qui ne dissout point le sel ammoniacal. On évapore et on distille l'alcool et on chauffe au bain-marie afin de volatiliser les dernières traces d'essence. Il suffit alors de décomposer le chlorhydrate par la potasse.

Wertheim a obtenu par ce procédé, en opérant sur 28 kilogrammes d'un mélange de poivre noir et de poivre blanc, 350 grammes de pipéridine pure.

PIPÉRINE.

La pipérine a été découverte en 1819 par Oersted ; elle existe dans différentes variétés de poivre, *Piper longum*, *Piper nigrum*, *Piper caudatum*, appartenant à la famille des pipéracées. D'après Landerer, le *Schinus mollis* (térébinthacées) la contiendrait également. Elle a été étudiée par Pelletier, Liebig, Regnault, Laurent, Anderson, Wittstein, Rugheimer, Hager, etc.

Propriétés chimiques et physiques. — La pipérine est représentée par la formule $C^{34}H^{19}AzO^{6}$. Elle cristallise en prismes incolores à quatre pans et appartenant au système monoclinique.

Ces cristaux fondent à 128-129°5, et à plus basse température quand la

base est impure. Au-dessus de 130°, la pipérine brunit en donnant une huile âcre et empyreumatique, contenant du carbonate d'ammoniaque ; finalement, il reste du charbon.

Elle est insoluble dans l'eau froide et très peu soluble dans l'eau bouillante ; elle est bien plus soluble dans l'alcool que dans l'éther et soluble assez facilement dans la benzine : son véritable dissolvant est l'alcool.

Cette base est sans saveur ; cependant, sa solution alcoolique possède une saveur poivrée.

En solution alcoolique, la pipérine est neutre et optiquement inactive. Elle ne se dissout point dans les acides quand ces acides sont très dilués. Elle se dissout très bien dans l'acide acétique et forme avec les acides énergiques des combinaisons dissociables par l'eau. Cependant, l'acide chlorhydrique donne un composé relativement plus stable. L'acide sulfurique concentré dissout la pipérine en se colorant en rouge rubis. L'eau reprécipite de la pipérine de cette solution.

Quand on la met en contact avec l'acide azotique, il se dégage des vapeurs nitreuses en abondance ; on constate en même temps une odeur qui rappelle celle des amandes amères. Il se forme un résidu brunâtre qui se dissout dans la potasse et dégage de la pipéridine à l'ébullition.

Par action prolongée de l'acide azotique, il semble se produire aussi de l'acide oxalique.

Soumise à la distillation avec la chaux sodée ou potassée, la pipérine donne, entre autres produits, de la pipéridine. Lorsqu'on ne dépasse pas 150-160°, elle ne dégage pas d'ammoniaque. Le résidu brun renferme un acide azoté séparable par l'acide chlorhydrique. Cet acide est jaune, résinoïde et s'électrise par frottement.

Au-dessus de 200°, le mélange de pipérine et de chaux sodée dégage de l'ammoniaque, et le résidu renferme un acide non azoté et incristallisable.

La potasse alcoolique dédouble, quand on chauffe, la pipérine en *pipéridine* et en un acide désigné sous le nom d'*acide pipérique*.

On obtient un triiodure de pipérine en ajoutant une solution aqueuse d'iodure de potassium ioduré à une solution alcoolique chaude de pipérine additionnée d'acide chlorhydrique. Il se dépose par refroidissement en beaux prismes d'un bleu d'acier.

La pipérine est une base faible ; elle forme avec des acides des sels qui sont cristallisables pour la plupart.

Le *chlorhydrate* est un sel soluble dans l'alcool et dans l'eau ; il se décompose dans ce dernier liquide. On l'obtient en mettant en présence de la pipérine avec de l'acide chlorhydrique gazeux.

Le *chloromercurate* est en gros prismes jaunâtres tricliniques.

On l'obtient en mélangeant des solutions alcooliques de pipérine et de sublimé dans la proportion de 1 partie de pipérine pour 2 parties de chlorure mercurique.

Le *chloroplatinate* se présente en gros cristaux solubles dans l'alcool bouillant, peu solubles dans l'eau, qui les décompose en partie. On l'obtient en mélangeant des solutions alcooliques concentrées de tétrachlorure de platine et de pipérine acidulée par l'acide chlorhydrique.

Extraction. — Il existe plusieurs procédés. Les plus employés sont : le procédé d'OErstaedt et celui de Cazeneuve et Caillot.

Procédé d'OErstaedt. — On traite le poivre par l'alcool, on filtre et on ajoute de l'acide chlorhydrique et de l'eau. La résine est précipitée par l'eau. Le chlorhydrate de pipérine reste en solution. On évapore et on recueille le chlorhydrate de pipérine, qui est décomposé par la potasse pour avoir la base.

Procédé Cazeneuve et Caillot. — Cazeneuve et Caillot donnent le procédé suivant : Le poivre pulvérisé est chauffé pendant un quart d'heure avec un lait de chaux, on évapore à sec au bain-marie, et on reprend ce résidu sec par l'éther. On fait enfin cristalliser la pipérine dans l'alcool.

On peut encore employer le procédé suivant :

On fait digérer à plusieurs reprises du poivre grossièrement pulvérisé avec de l'alcool à 80°. Le poivre a été préalablement épuisé par l'eau froide. On réunit les liqueurs alcooliques et on les soumet à la distillation. Il reste un résidu qu'on lave à l'eau froide et qu'on reprend par de l'alcool après addition de 1/16 de chaux hydratée par rapport au poids de poivre traité; la liqueur est filtrée et concentrée. La concentration étant suffisante, la pipérine dépose. On la purifie par lavage à l'éther et recristallisation dans l'alcool après décoloration au noir.

D'après Cazeneuve et Caillot, le poivre de Sumatra contient en moyenne 8.10 p. c. de pipérine, le poivre blanc de Singapore en contient 7.15 p. c. et le poivre noir de Singapore, 9.15 p. c.

Synthèse de la pipérine. — Rugheimer a pu reproduire la pipérine en mélangeant des solutions benziniques de pipéridine et du chlorure de l'acide pipérique. Le mélange est chauffé au bain-marie, puis épuisé par l'acide chlorhydrique, auquel il cède la pipérine formée.

D'après cette synthèse, la pipérine constitue un dérivé amidé de l'acide pipérique analogue à la benzoylpipéridine de Cahours.

Recherche de la pipérine. — Hager a recommandé le procédé suivant :

Le produit mélangé d'hydrate de plomb est épuisé par l'alcool. Celui-ci

est évaporé et le résidu est humecté à plusieurs reprises d'acide nitrique, puis évaporé. Le liquide alcalinisé par la potasse est distillé, et les vapeurs sont condensées dans de l'eau qui présente alors les réactions de la pipéridine.

Effets thérapeutiques. — La pipérine constitue le principe actif du poivre, dont l'emploi dans le traitement des fièvres intermittentes paraît être très ancien. Franck, à l'imitation de ce qu'il avait vu pratiquer chez les Orientaux, a traité cent soixante-dix malades qui tous ont guéri aussi rapidement qu'avec le quinquina et ont offert moins de disposition aux rechutes. Depuis lors, un grand nombre de médecins ont suivi cette indication et en ont rapporté de nombreux exemples de succès. Riedmitter a traité avec les meilleurs effets plus de cinq cents malades. Meli a employé la pipérine dans un très grand nombre de cas et lui attribue une grande efficacité. Pour lui, la pipérine est un tonique excitant, fébrifuge et stomachique. Ces heureux résultats ont été confirmés par un grand nombre de praticiens italiens qui ont porté l'engouement jusqu'à placer la pipérine au-dessus du sulfate de quinine. C'est une exagération poussée à l'extrême. Les faits publiés par Brandolini, Bertini, Gordini, Ranpel, Charpentier, Biondi, Boatti, Saint-André, Gautier, Aart, Friedlander, Blom, etc., ne parviendront pas à détrôner l'agent spécifique du quinquina. La pipérine jouit de propriétés antipériodiques certaines; mais sa valeur, qui paraît très grande dans certaines circonstances, ne peut pas être comparée à celle de la quinine. Récemment le D[r] Taylor a eu l'occasion d'essayer la pipérine. Il a retiré de son usage des résultats satisfaisants. Pour lui, elle est spécialement utile dans les cas où la quinine a échoué ou bien dans ceux où l'idiosyncrasie du malade ne permet pas l'empoi de l'alcaloïde quinique. Dans un cas rapporté par le D[r] Taylor, le malade ayant été presque inutilement traité par la quinine à hautes doses, avec un bénéfice très momentané, il administra la pipérine dès le début de l'accès à la dose de 20 centigrammes toutes les heures jusqu'à concurrence de 1^{gr}20, puis subséquemment à la même dose de 20 centigrammes toutes les trois heures, le jour suivant. Toujours la pipérine réussit à enrayer l'accès commençant. Le traitement continué ensuite à l'aide de la quinine et des pilules bleues assura une guérison définitive.

Dans un autre cas où avait également échoué la quinine à haute dose, la pipérine guérit le malade.

Doses, formules. — La pipérine est employée à la dose de 30 à 60 centigrammes. On la donne sous forme de pilules ou en poudre avec du sucre.

Cachets.

Pipérine	3 grammes.
Sucre	2 —

Mêler ensemble et enfermer dans 20 cachets égaux.

Pilules.

Pipérine.	1 gramme.
Poudre de guimauve	Q. s.
Sirop de gomme	Q. s.

F. s. a. 18 pilules, à prendre deux pilules toutes les heures.

Pilules dites américaines.

Pipérine	1 gramme.
Sulfate de quinine	2 —
Strychnine	20 centigrammes.

Mêler et diviser en 12 pilules. Le malade en prendra 3 par jour.

Pilules. (Dr Taylor.)

Pipérine.	1 gramme.
Pilules bleues	50 centigrammes.
Sulfate de quinine	3 grammes.

Pour 10 pilules semblables.

PITURINE.

La plante qui fournit la piturine est, d'après Liversidge, l'anthoceris Hopwoodi (*Duboisia, Hopwoodii*), arbre appartenant à la famille des solanées et croissant dans les déserts arides qui s'étendent de la rivière de Dorling à l'Australie occidentale.

Propriétés chimiques et physiques. — Récemment préparée, la piturine est incolore, limpide; elle jaunit rapidement à l'air, surtout si elle est exposée à l'action des rayons solaires. Enfermée dans un tube de verre scellé à la lampe, elle peut rester longtemps sans subir d'altération. Elle est soluble en toutes proportions dans l'eau, l'alcool, l'éther; ces solutions sont incolores. Elle produit sur le papier une tache grisâtre qui disparaît avec le temps; elle est plus dense que l'eau. Son odeur rappelle celle de la nicotine; mais si le produit est ancien, coloré, épaissi, son odeur est plutôt celle de la pipérine; elle se volatilise à la température ordinaire. Elle irrite fortement les

membranes muqueuses et provoque une violente céphalalgie. Sa saveur âcre et cuisante est très persistante.

Sa réaction est franchement alcaline; elle neutralise complètement les acides, mais les solutions d'acétate, de sulfate, de chlorhydrate deviennent acides quand on les évapore, parce qu'elles perdent une partie de l'alcaloïde.

L'acide oxalique seul donne un sel cristallisé, mais pendant l'évaporation une partie de l'alcaloïde se volatilise et le sel contient de l'acide oxalique libre. L'acétate, le chlorhydrate, le sulfate, maintenus sous une cloche en présence de l'acide sulfurique, laissent un vernis brillant, transparent, friable, sans trace de cristallisation. Ces sels sont très hygroscopiques, le sulfate principalement, et très solubles dans l'alcool.

Ni l'acide chlorhydrique concentré, ni l'acide azotique, ne colorent l'alcaloïde à froid; mais à chaud, l'acide chlorhydrique produit une faible coloration rouge et l'acide azotique une coloration jaune.

Le bichlorure de platine ne précipite pas une solution d'alcaloïde à 1/100, tant que l'alcaloïde est en excès; mais si celui-ci est neutralisé, une nouvelle goutte de sel de platine produit un précipité floconneux un peu jaune, soluble à chaud et ne se déposant pas par le refroidissement.

Avec une plus forte proportion de sel platinique, le précipité soluble à chaud se dépose à l'état cristallin pendant le refroidissement. Le sel de platine cristallin obtenu avec la solution à 1/50 est en octaèdres qui appartiennent au système cubique.

Dans une solution à 1 p. c. d'alcaloïde, le sulfate de cuivre donne un précipité vert insoluble dans un excès d'alcaloïde. Le chlorure d'or produit un précipité rouge blanchâtre qui disparaît par l'agitation , avec une plus grande quantité de sel d'or, le précipité est floconneux et persistant. Le tannin donne un précipité blanc grisâtre, très soluble dans l'acide chlorhydrique. L'iodure double de mercure et de potassium donne un précipité blanc et dense.

L'alcaloïde agit comme la nicotine au contact des acides picrique, phosphomolybdique et métatungstique. Le précipité jaune produit par l'acide picrique est soluble dans l'acide chlorhydrique.

Le précipité jaune produit par l'acide phosphomolybdique est amorphe, insoluble dans l'acide chlorhydrique à froid, mais soluble dans cet acide à chaud. Le précipité que l'on obtient avec la nicotine est d'un blanc jaunâtre sale, amorphe, insoluble dans l'acide chlorhydrique à froid, très soluble à chaud, mais apparemment moins soluble que le précipité obtenu avec la piturine ; quelques flocons blancs restent indissous.

Si l'on ajoute une solution éthérée d'iode à une solution éthérée d'alcaloïde, le mélange devient rouge brun et trouble, et, après un court espace de temps,

il se dépose des aiguilles jaune rouge; la liqueur mère passe au jaune. Ces cristaux se dissolvent aisément dans l'alcool. La liqueur est d'un rouge brun.

Si cette liqueur alcoolique est évaporée à la température ordinaire, elle dépose des aiguilles mal définies et des gouttes huileuses. Traitée à froid par la soude caustique, la liqueur donne une odeur assez semblable à celle de l'iodoforme et non à celle de l'alcaloïde. Le composé iode de la piturine fond à 110°, et celui de la nicotine à 100° c.

La piturine se distingue de la conicine, parce que sa solution aqueuse n'est troublée ni par la chaleur, ni par l'eau de chlore; elle se distingue de l'aniline, parce qu'elle n'est pas colorée par le chlorure de chaux; elle diffère de la picoline, parce que cette dernière est moins dense que l'eau, de la pyridine par sa réaction avec le sulfate de cuivre, le précipité cuivrique produit par la pyridine se redissout dans un excès du précipitant.

Elle semble se distinguer de la nicotine par ses réactions vis-à-vis du chlorure de platine, du chlorure d'or, de l'iode, de l'iodure mercurique.

Extraction. — Procédé Liverdsige. — L'écorce de la piturie est traitée par l'eau bouillante faiblement acidulée par l'acide sulfurique. Le liquide, concentré par évaporation, est distillé avec un excès de soude caustique. Le liquide distillé, neutralisé par l'acide chlorhydrique, est réduit par l'évaporation à un petit volume. Ce liquide concentré est jaune. On le redistille avec de la soude caustique. Le nouveau liquide distillé, neutralisé par l'acide chlorhydrique, puis concentré, est à peu près incolore. On l'additionne de soude caustique, puis on l'agite avec de l'éther. La solution éthérée est distillée à basse température dans un courant d'hydrogène, puis la chaleur est graduellement élevée à 140° à l'aide d'un bain d'acide sulfurique. Cette dernière température est maintenue pendant six heures. Après quoi, le bain d'acide est enlevé et l'appareil chauffé à feu nu en maintenant le courant d'hydrogène jusqu'à ce que l'alcaloïde soit à peu près entièrement distillé à l'état d'un liquide limpide et incolore.

Par ce procédé, 500 grammes de piturie ont donné $12^{gr}34$ ou 2.47 p. c. d'alcaloïde distillé dans l'hydrogène.

Autre procédé. — La plante, grossièrement pulvérisée, est traitée par l'eau, l'extrait aqueux obtenu est mélangé à du bicarbonate de potasse et le tout est agité avec de l'éther. Ce dernier liquide, repris par l'eau à laquelle on ajoute graduellement de l'acide sulfurique étendu, abandonne l'alcaloïde à la solution aqueuse. Plusieurs traitements par l'éther sont nécessaires pour épuiser l'extrait aqueux. L'eau contenant en solution le sulfate de piturine est séparée et traitée de nouveau par le bicarbonate et l'éther. Après trois traite-

ments, on obtient par évaporation de l'éther un résidu liquide à peine coloré, qui est la piturine.

Action physiologique. — La piturine a été expérimentée par Sidney Ringer et William Murrell. Les phénomènes observés sont :

Augmentation du nombre des respirations, qui deviennent pénibles et diaphragmatiques, démarche chancelante, contractions convulsives des muscles, raideur des membres. Ils se rapportent, comme on le voit, de la manière la plus évidente à ceux signalés par Claude Bernard dans sa leçon sur la nicotine. Les deux observateurs ont remarqué que l'animal soumis à leurs expériences paraissait devenir aveugle, que le globe oculaire semblait renversé; la pupille ne se voyait pas. Ce phénomène est dû à la tension de la troisième paupière.

PORPHYRINE.

La porphyrine accompagne l'alstonine et d'autres bases dans l'écorce d'*Alstonia constrictata*. Elle a été isolée et étudiée par O. Hesse.

Propriétés chimiques et physiques. — La porphyrine se présente sous forme de masses blanches incolores, cristallisant en prismes dans l'alcool. Elle se dissout dans l'eau, l'alcool et l'éther. Ses solutions sont douées d'une amertume marquée et possèdent une fluorescence bleue. Elle fond à 97°.

Elle se dissout dans l'acide azotique concentré en prenant une couleur pourpre ; l'acide sulfurique concentré la dissout en produisant la même couleur. La coloration reste pourpre en présence de l'acide molybdique, tandis qu'elle passe au vert en présence de l'acide chromique.

Elle donne avec les acides des sels à réaction neutre.

Le chloraurate, le chloromercurate, le chloroplatinate constituent des précipités blancs ou jaunes.

Le sulfate cristallise en petits prismes très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le bichromate de potasse produit, avec la solution du sulfate acide, une coloration rouge qui disparaît bientôt en même temps qu'il se forme un précipité jaune.

Extraction. — On dissout dans l'eau l'extrait alcoolique de la racine, on sursature par le bicarbonate de soude et l'on agite la liqueur filtrée avec l'éther de pétrole, qui dissout la porphyrine et d'autres bases, tandis que l'alstonine reste en dissolution et peut en être extraite par le chloroforme. La solution dans l'éther de pétrole est agitée avec de l'acide acétique étendu, la liqueur acide est précipitée par l'ammoniaque et la porphyrine brute est dissoute dans l'éther. Cette solution est traitée par le charbon animal, qui enlève

une matière colorée en rouge (porphyrosine), agitée ensuite avec de l'acide acétique, et la base est reprécipitée par l'ammoniaque. Dissoute finalement dans l'éther de pétrole, traitée une deuxième fois par le charbon animal (en liqueur acétique) et reprécipitée par l'ammoniaque, la porphyrine est recueillie sur un filtre et séchée.

PROPYLAMINE.

La propylamine a été découverte en 1850 par Wertheim, en traitant la narcotine par la soude ou par la potasse à la température de 220° ; elle a été étudiée par Winckler, Hoffman, Dessaignes, Mendius, Sylva, Chapman, Thorpe, etc.

La propylamine dont il est question dans cet article n'est qu'une solution plus ou moins complexe d'ammoniaque et de triméthylamine. Cette substance diffère essentiellement de la véritable propylamine, qui est obtenue avec les alcools propylique et isopropylique.

Propriétés chimiques et physiques. — La propylamine est un liquide très alcalin, doué d'une forte odeur ammoniacale. Elle bout à 49°, sous la pression de 0.761; sa densité de vapeur a été trouvée égale à 2.01 (Théorie, 2.04); ses poids spécifiques à zéro et à 11° sont représentés par les nombres 0.7283, 0.7134. Elle est inflammable.

Elle colore en bleu les sels cuivriques, précipite l'albumine de ses dissolutions salines, en dissolvant le précipité, comme le fait la potasse caustique; elle précipite également les sels de magnésie, de fer, de nickel, de cobalt.

Lorsqu'on fait réagir du nitrate d'argent sur le chlorhydrate de propylamine, il se forme un liquide peu soluble dans l'eau qui constitue la nitrosodipropylamine.

La propylamine forme des sels avec les acides.

Le *chlorhydrate* bout à 155-157°. L'acide chromique le transforme en propylamine et en acide propylique. L'acide azoteux donne de l'alcool propylique, du propylène et de l'alcool isopropylique.

Le *chloroplatinate* se prépare sans difficulté. Sa solution, d'un jaune orangé, fournit de beaux cristaux orangés, très nets, appartenant au système clinorhombique; le plan des axes est parallèle à la diagonale horizontale et à peu près perpendiculaire au plan de clivage, la dispersion des axes étant à peine sensible.

Préparation. — Mendius a obtenu la propylamine en hydrogénant le propionitrile au moyen du zinc et de l'acide chlorhydrique en présence de l'alcool.

On chasse l'alcool, on ajoute de la potasse et l'on distille; on dessèche le produit sur de la potasse caustique.

Silva conseille de la préparer en prenant pour point de départ l'iodure de propyle, que l'on convertit en cyanate et en cyanure au moyen du cyanate d'argent. On décompose ensuite le mélange par la potasse; on convertit la base en chlorhydrate; ce sel, convenablement desséché, est enfin décomposé par la baryte anhydre, pour mettre la base en liberté.

Hofmann a obtenu de la propylamine en faisant tomber un mélange de 1 molécule de brome et de 1 molécule d'acide butyrique normal dans une solution de potasse à 10 p. c., chauffée à 60°, et en agitant continuellement. Ce liquide se décolore et fournit de la propylamine à la distillation.

Pour préparer la propylamine, on suit généralement le procédé suivant, qui est le plus simple et le moins dispendieux.

On introduit, dans une cornue ou un vase distillatoire quelconque, une certaine quantité de saumure de harengs, y mêlant assez de potasse pour rendre le liquide fortement alcalin et, adaptant aussitôt un récipient condensateur contenant de l'eau refroidie, on chauffe et on continue la distillation tant que le liquide qui passe exhale l'odeur de hareng.

L'eau du récipient contient à la fois de l'ammoniaque et de la propylamine. On sature par l'acide chlorhydrique et on évapore à une douce chaleur jusqu'à siccité. On épuise ensuite la masse cristalline par l'alcool absolu, qui dissout le chlorhydrate de propylamine et laisse le chlorhydrate d'ammoniaque. Pour extraire la propylamine de son chlorhydrate, on traite la solution alcoolique par l'hydrate de chaux; mais il faut ici les plus grandes précautions pour refroidir et condenser les vapeurs qui se dégagent en abondance avant même qu'on ait eu recours à la chaleur.

La propylamine existe dans un grand nombre de substances. L'huile de foie de morue distillée avec l'ammoniaque dégage un alcali volatil que l'on considère comme identique avec la propylamine. On rencontre cette base dans les fleurs d'aubépine, *Cratægus oxyacantha*, dans les fruits du sorbier, *Sorbus aucuparia* et dans diverses espèces de *Chenopodium*.

Le *Chenopodium vulvaria* la contient en assez grandes proportions. Il est facile de l'extraire de cette plante. On distille la plante avec une solution faible de potasse caustique ou du carbonate de soude. Le produit de la distillation, saturé par l'acide chlorhydrique et évaporé à siccité, est traité par l'alcool concentré, qui laisse une grande quantité de sel ammoniacal sans le dissoudre. La solution alcoolique est précipitée par le chlorure de platine. Le précipité, lavé à l'alcool et dissous dans une petite quantité d'eau chaude, donne naissance par le refroidissement à la formation de gros cristaux rouges orangés d'un sel double de platine et de propylamine.

Action physiologique. — L'étude de l'action physiologique de la propyla-

mine a été faite par Guibert, qui a expérimenté sur lui-même cette substance.

Mise en contact avec la peau, la propylamine ne détermine aucun effet apparent ; un contact prolongé pendant plus de cinq minutes ne cause ni chaleur, ni rougeur.

En frictions continuées pendant quelques instants avec un morceau de flanelle, elle produit une rubéfaction assez vive, se rapprochant beaucoup de celle produite par l'ammoniaque.

Appliquée sur les muqueuses, elle agit à la manière des caustiques. Tout d'abord, on éprouve une sensation de fraîcheur, à laquelle succède bientôt une vive chaleur qui se prolonge pendant plusieurs minutes. Une goutte placée sur la muqueuse labiale cause un sentiment de brûlure en augmentant notablement le flux salivaire. A la vue, on remarque, à la surface de la muqueuse, une rougeur locale, puis la chute de l'épithélium et la formation d'une petite plaie.

La saveur de la propylamine peut s'apprécier quand cette substance est suffisamment étendue d'eau ; elle a une saveur alcaline très prononcée.

Prise à l'intérieur, elle diminue la fréquence du pouls et l'impulsion de la colonne sanguine.

La propylamine est donc une substance légèrement excitante de la peau, caustique des muqueuses et hyposthénisante du système artériel.

Effets thérapeutiques. — Le Dr Awenarius, de Saint-Pétersbourg, est le premier qui ait songé à l'employer en médecine. Dans l'espace de deux années, il a traité avec succès, dans l'hôpital Kalinkin, plus de deux cent cinquante malades atteints de rhumatismes aigus ou chroniques.

Dans le cas de rhumatisme aigu, il affirme que la douleur et la fièvre ont disparu dès le lendemain de l'administration du remède. Awenarius a également prescrit, en dehors de l'hôpital, la propylamine dans un nombre considérable de rhumatismes, tant aigus que chroniques. Parmi les affections qui ont été traitées avec succès par ce médicament on doit citer le rhumatisme partiel ou général, la prosopalgie rhumatismale, les métastases rhumatiques au péricarde, aux méninges ou à la plèvre, les hémiplégies et les paralysies des extrémités inférieures.

Le Dr Guibert a traité avec les meilleurs résultats, par la propylamine, des douleurs rhumatismales dans le genou droit avec hyperesthésie et sensation de brûlure dans la peau de la cuisse, au-dessus de la rotule.

Le Dr John Gaston a expérimenté la propylamine, pendant plusieurs années, dans le traitement du rhumatisme aigu. Pour lui, la puissance du médicament est telle qu'il ne craint pas, en diagnostiquant un rhumatisme, de promettre l'amélioration de la maladie en trente-six ou quarante-huit

heures. Dujardin-Beaumetz a rapporté sept observations de rhumatisme traité par la propylamine. Dans ces cas, il a noté une amélioration tellement rapide que, quelquefois, au bout de douze heures, les malades éprouvaient un grand soulagement. Les douleurs devenaient moins vives, les mouvements étaient mieux supportés. La maladie paraît s'éteindre sur place. Quelquefois, on voit des tendances à de nouvelles poussées, mais elles sont très légères et, si on a soin de continuer le médicament, elles disparaissent complètement.

Les phénomènes fébriles diminuent en même temps que les phénomènes articulaires. Les sueurs paraissent légèrement augmentées. L'appétit revient rapidement. La guérison est complète, du moins quant à l'attaque, dans un laps de temps qui varie de quatre à dix jours. Dans les cas, et c'est le plus grand nombre, où les malades ont pu être suivis après la guérison, on n'a pas vu se produire de rechutes. Aucune complication n'a été observée du côté du cerveau. Le cœur, chez quelques-uns des malades, avait été antérieurement atteint. Chez aucun des sept sujets observés par Dujardin-Beaumetz, aucune complication nouvelle n'a été notée du côté de l'organe cardiaque.

Dans un cas de rhumatisme aigu chez un jeune homme, le Dr Bouchardat n'a eu qu'à se louer de l'emploi de la propylamine. Le Dr Marty a guéri très rapidement un rhumatisme polyarticulaire aigu, survenu dans le cours d'une dysenterie chez une jeune fille de vingt et un ans. Le Dr James Tyson considère la propylamine comme un des meilleurs remèdes connus contre le rhumatisme.

A la Société médicale de Montréal, le Dr W. Mount a lu les résultats qu'il a obtenus par l'emploi de la propylamine dans le traitement du rhumatisme. Reprenant les expériences d'Awenarius, de Gaston, de Dujardin-Beaumetz, il est arrivé aux mêmes conclusions. Dans six cas, cette substance a amené la guérison dans un laps de temps qui varie de deux à huit jours. Le Dr Mount fait le plus grand éloge de ce médicament.

Le Dr Léo, sur la recommandation de Lœver, a essayé la propylamine. Cinquante-deux militaires atteints de rhumatisme aigu ont été traités exclusivement et dès le début par la propylamine, à l'hôpital de Dresde. La durée du traitement a été de dix-sept jours environ, ce qui n'est pas un chiffre considérable si l'on envisage qu'avant de les renvoyer au corps, on s'est assuré que les convalescents avaient augmenté de poids.

Léo donnait à ses patients, toutes les deux heures, une cuillerée à bouche de la potion suivante : Propylamine, 1 gramme ; eau de menthe, 120 grammes ; sucre, 10 grammes.

Pour la plupart, il a suffi de 3 grammes de médicament; dans les cas très sérieux, il en a fallu 5 grammes.

Voici les conclusions de l'auteur sur les effets de la propylamine :

Marche subaiguë imprimée à la maladie depuis le commencement jusqu'à la fin;

Action sédative sur le système nerveux, démontrée par le ralentissement du pouls et de la respiration, par l'abaissement rapide et durable de la température;

Rémission notable des douleurs, annoncée par une apparition précoce de sueurs d'abord profuses, puis modérées et sans odeur spéciale;

Nuance grisâtre et particulière de la peau;

Pas de modification dans la sécrétion urinaire.

Des travaux que nous venons d'analyser et de ceux de Namias, Pelletier, Aïssa, Hamdy, Césari, Spencer, etc., il résulte que la méthode de traitement du rhumatisme articulaire par les ammoniaques composées tend à se répandre, et tous les auteurs sont unanimes à reconnaître ses bons effets.

Mode d'emploi, doses, formules. — La propylamine doit être employée diluée lorsqu'il s'agit d'usage interne. Les solutions et potions trop concentrées pourraient irriter les voies digestives, à cause de la causticité de cet alcaloïde.

Potion. (Dr Léo.)

Propylamine	1	gramme.
Eau de menthe.	120	grammes.
Sucre	10	—

Potion.

Propylamine	2	grammes.
Eau de fleurs d'oranger . . .	200	—
Essence d'anis	2	gouttes.
Essence de menthe.	2	—
Sucre	30	grammes.

Potion. (Dr Marty.)

Propylamine	3	grammes.
Eau de laitue	120	—
Sirop diacode.	20	—
Sirop de menthe	10	—

Potion.

Propylamine	1gr50.
Eau de tilleul	120 grammes.
Sirop de menthe	20 —

Une cuillerée à bouche toutes les deux heures.

PROTAMINE.

La protamine est une base oxygénée découverte, en 1874, par Miescher dans le frai du saumon, où elle existe sous forme de combinaison avec la nucléine, qui joue le rôle d'acide. On ne trouve cette combinaison que dans la laitance mûre, vers le mois de décembre. Elle est accompagnée de lécithine, 7.5 p. c.; de cholestérine, 2.2 p. c.; de matières grasses, 4.5 p. c.; d'albumine, 48.7 p. c. Un saumon peut fournir 25 à 30 grammes de protamine.

Propriétés chimiques et physiques. — La protamine libre est une masse gommeuse, fixe, insoluble dans l'alcool et dans l'éther; sa solution aqueuse est fortement alcaline. Elle donne avec les acides des sels que la magnésie ne parvient pas à décomposer.

Miescher lui a attribué pour composition : $C^{18} H^{21} Az^{5} O^{6}$.

Le *chlorhydrate* est très soluble et ne cristallise que difficilement.

D'après Piccard, le chlorhydrate et le nitrate cristallisés, décrits par Miescher, ne sont que des sels de guanine et de sarcine.

Quoi qu'il en soit, ce chlorhydrate précipite par l'acide phosphotungstique, l'iodomercurate de potassium, le sublimé, le ferrocyanure de potassium. Avec ce dernier réactif, il y a d'abord formation d'un trouble laiteux, qui se réunit peu à peu contre les parois du vase en petites gouttelettes brillantes, semi-liquides. Avec le chlorure de platine, il fournit un sel double; ce sel jaune, d'abord résineux, devient après quelques jours grenu et cristallin et se dépose en agrégations sphéroïdes (Miescher). Il est à peu près insoluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans l'acide chlorhydrique en excès, fusible vers 120°.

L'ammoniaque seule ne trouble pas la solution de chlorhydrate de protamine; par l'addition de sulfate de sodium, il se produit un trouble laiteux.

Les sels de protamine donnent avec la nucléine un précipité lourd, pulvérulent, formé de petits sphéroïdes microscopiques, transparents, qui présentent l'aspect de noyaux cellulaires. Cette combinaison, par la manière dont elle se comporte avec l'eau ammoniacale, qui la dissout, avec le sel

marin, qui la gonfle, paraît identique avec l'enveloppe des têtes des spermatozoïdes; elle renferme, suivant les conditions du milieu, de 4 à 6 p. c. de phosphore.

Préparation. — Pour préparer cette dernière, on débarrasse la laitance de la cholestérine, de la lécithine et des matières grasses par un traitement à l'alcool bouillant où à l'éther, et l'on fait digérer le résidu pendant six heures environ avec de l'acide chlorhydrique à 1 p. c.; on répète plusieurs fois cette opération, en dernier lieu, avec de l'acide plus fort et à chaud.

Ces deux premiers traitements, qui ne renferment guère que du chlorhydrate de protamine, sont réunis et neutralisés par la soude et introduits goutte à goutte dans une solution de chlorure platinique : il se précipite un chloroplatinate, sous forme de grains cristallins, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, solubles dans l'acide chlorhydrique en excès. On purifie ce sel en le décomposant par l'hydrogène sulfuré et en précipitant de nouveau la base par le chlorure de platine; il est alors exempt de phosphore.

Les autres macérés donnent par concentration un dépôt cristallin qui renferme de la sarcine et de la guanine. Ces cristaux purifiés se dissolvent dans l'ammoniaque concentrée, à l'exception de la guanine; la solution ammoniacale, concentrée et additionnée d'acide acétique laisse déposer des cristaux de sarcine impure; quant à la xanthine, elle n'existe dans le mélange qu'en petite quantité. Le frai de saumon peut être considéré comme une source abondante de sarcine et de guanine, car il renferme jusqu'à 8 p. c. d'un mélange de ces deux corps.

PROTOQUINAMICINE.

Cette base se produit par l'action de l'acide sulfurique à 120-130° sur la quinamicine. On fait digérer le produit de la réaction avec de l'acétate de baryum et un peu d'acide acétique et on précipite la solution filtrée par l'ammoniaque. On obtient ainsi la base en flocons bruns. Elle se combine avec les acides. Le chloroplatinate se présente sous l'aspect d'un précipité floconneux brun.

PTOMAINES.

Jusqu'aujourd'hui on a donné le nom de ptomaïnes aux bases organiques retirées des matières albuminoïdes soumises à la putréfaction, ainsi qu'à celles que l'on peut extraire des tissus de l'homme et des animaux vivants,

et qui se produisent durant la vie normale. Pour ces dernières, nous avons réservé le nom de leucomaïnes proposé par A. Gautier. Nous avons donné plus haut toutes les notions et tous les renseignements qui les concernent. Nous n'y reviendrons pas. Cet article reste spécialement consacré aux ptomaïnes ou bases cadavériques.

Historique. — L'existence des ptomaïnes avait été entrevue avant les recherches de F. Selmi et de A. Gautier.

Dès 1853, Panum avait retiré des muscles de cadavres un extrait toxique qu'il avait comparé aux venins, tout en déclarant qu'il ne devait pas son activité à des alcaloïdes.

Bergmann et Schmiedeberg avaient retiré, en 1868, du pus septique, une substance azotée vénéneuse à laquelle ils avaient donné le nom de sepsine. Un an après, Zuelzer et Sonnenschen annonçaient avoir obtenu, des macérations anatomiques, un alcaloïde vénéneux dilatant la pupille.

Aucun des auteurs que nous venons de citer n'avait tiré de conclusions générales de ces observations restées isolées, incomplètes, douteuses. Ils s'étaient appliqués surtout à la description des propriétés d'extraits et de substances mal définis.

En 1872, F. Selmi annonça, à l'académie de Bologne, que l'estomac des personnes ayant succombé à une mort naturelle contient des substances qui se comportent comme certains alcaloïdes végétaux, et, en 1874, il put affirmer que ces alcaloïdes étaient bien des produits putréfactifs et constants. Mais ce n'est qu'en 1876 qu'il conclut que ces produits provenaient de la fermentation putride des albuminoïdes.

A. Gautier était arrivé avant ce savant à cette importante conclusion. C'est, du reste, ce que reconnaît Selmi lui-même lorsqu'il dit : la première constatation d'alcaloïdes se formant par la putréfaction de l'albumine a été faite par Gautier.

Gautier et Étard ont les premiers isolé les alcaloïdes de la putréfaction ou ptomaïnes en quantité suffisante pour les étudier. Ces deux savants ont constaté qu'ils appartenaient à la série des bases pyridiques et hydropyridiques. Ils ont séparé une parvoline et une hydrocollidine.

Quelles que soient les matières mises en putréfaction, albumine, viande, chair de poisson, on retombe toujours sur les mêmes substances. On trouve en même temps des corps cristallisables, très analogues au glucoprotéines de Schützenberger et ayant avec ces alcaloïdes des rapports très directs. En même temps apparaissent, dans les liqueurs de l'ammoniaque, de l'acide carbonique, des acides de la série grasse et en particulier des acides butyrique et lactique, de l'acide succinique et des acides amidés.

Boutmy et Brouardel ont publié une intéressante étude sur la production des ptomaïnes.

Leurs conclusions sont : Les ptomaïnes se forment réellement dans les cadavres. Elles se forment parfois très vite, car on en a retrouvé au bout de huit jours, dans les viscères d'un cadavre dans lesquelles, huit jours auparavant, on n'avait constaté l'existence d'aucune trace de toxique.

Elles se produisent quelle que soit la substance ayant donné la mort, même dans le cas de substances considérées comme antiseptiques.

Il existe des ptomaïnes distinctes qui présentent une différence complète d'ordre chimique et d'ordre physiologique.

Certaines sont des poisons violents, d'autres ne sont pas toxiques. On peut dire d'une manière générale que les ptomaïnes sont toxiques six fois sur dix.

Chaque cas de putréfaction ne paraît pas donner naissance à des ptomaïnes distinctes, car Boutmy et Brouardel ont retrouvé le même alcaloïde dans les cadavres d'individus morts dans des conditions absolument différentes. L'expérience a permis, par exemple, de constater l'existence de la même ptomaïne chez deux individus intoxiqués, le premier par l'oxyde de carbone, le second par l'acide cyanhydrique.

Propriétés chimiques et physiques. — Les ptomaïnes se présentent généralement sous forme de liquides huileux, incolores, à réaction fortement alcaline; elles sont le plus souvent volatiles; il en existe cependant de fixes. Elles possèdent une odeur faible, mais tenace. Cette odeur rappelle l'aubépine, le musc, le seringa, la fleur d'oranger, la rose.

Les principales ptomaïnes sont solubles dans l'alcool, quelques-unes se dissolvent dans le chloroforme ou l'alcool amylique seulement.

Tous les réactifs généraux qui précipitent les alcaloïdes végétaux, tels que les réactifs de Meyer, de Nessler, l'iodure de potassium ioduré, l'iodure double de bismuth et de potassium, etc., précipitent aussi les ptomaïnes. L'acide iodhydrique ioduré, donne avec elles des composés cristallisables. Selmi a étudié d'une manière particulière les réactions colorées caractéristiques qu'elles présentent avec certains corps chimiques et particulièrement avec les suivants :

L'acide sulfurique employé avec précaution les colore en rouge violacé.

L'acide chlorhydrique seul, ou mieux mélangé d'un peu d'acide sulfurique, donne avec elles une couleur rouge violet que la chaleur développe.

L'acide nitrique, chauffé pendant quelque temps avec elles, puis saturé de potasse, produit une belle coloration jaune d'or.

L'acide iodique mêlé d'acide sulfurique, puis de bicarbonate de soude, produit avec les ptomaïnes un rouge violacé plus ou moins manifeste, comme avec la codéine et la morphine; mais parmi ces bases il en est qui ne donnent pas cette réaction.

Les ptomaïnes sont toutes fort oxydables à l'air, et par conséquent très réductrices. Elles réduisent, en effet, à froid ou à chaud l'acide iodique, l'acide chromique, le chlorure d'or, le nitrate d'argent et le chlorure ferrique qui devient alors apte à donner du bleu de Prusse avec le ferrocyanure de potassium. Cette réaction, observée par Selmi, a été indiquée par Brouardel et Boutmy comme caractéristique des ptomaïnes. Mais l'apomorphine et la muscarine donnent aussi du bleu de Prusse en présence d'un sel ferrique et du ferrocyanure de potassium. Il en est de même, d'après Tanret, de l'aconitine et de l'ergotinine amorphes, de l'ésérine, de l'hyosciamine, et, selon Brouardel et Boutmy eux-mêmes, de la morphine. Gautier a montré que le bleu de Prusse se produisait de même avec les bases phényliques, la naphtylamine, les bases pyruviques, les bases à radicaux allyliques et acétoniques.

Cette réaction, généralement négative, il est vrai, pour les bases organiques naturelles, ne peut donc être considérée comme caratéristique des ptomaïnes.

La plupart des ptomaïnes précipitent, puis réduisent le chlorure d'or; elles précipitent le plus souvent en blanc le chlorure de mercure; plusieurs précipitent le bichlorure de platine.

L'acide picrique trouble les ptomaïnes, puis laisse déposer un précipité cireux, couleur tabac d'Espagne ou jaune pâle.

L'acide tannique donne avec elles un précipité abondant.

Le réactif de Meyer produit avec les ptomaïnes un dépôt de couleur blanchâtre.

Les ptomaïnes paraissent très oxydables et très instables.

Elles bleuissent le tournesol et saturent exactement les acides forts : En s'unissant à eux, elles donnent des sels cristallisables très altérables en présence d'un excès d'acide minéral qui les colore en rose et en précipite rapidement une résine brune.

Les *chlorhydrates* sont cristallisables, mais facilemement résinifiables.

Les *chloroplatinates*, tantôt solubles, tantôt peu solubles, précipitent en jaune pâle couleur chair. Il faut se hâter de les sécher, si l'on veut les conserver sans altération.

La lumière modifie la couleur de quelques-uns des sels ci-dessus.

Tableau des ptomaïnes découvertes et analysées jusqu'en 1888.

FORMULES.	NOMS.	AUTEURS.	ORIGINE.	ACTION PHYSIOLOGIQUE.
$C^{10}H^{11}Az$ . . .	Tétanoxine.	Brieger.	Dans le tétanos.	Tétanisante.
$C^{10}H^{14}Az^{2}$ . .	Névridine.	Id.	Cadavres humains.	Non toxique.
$C^{10}H^{14}Az^{2}$ . .	Cadavérine.	Id.	Id.	Id.
$C^{10}H^{16}Az^{2}$ . .	Saprine.	Id.	Viande putréfiée.	Id.
$C^{8}H^{12}Az^{2}$ . . .	Putrescine.	Id.	Id.	Non étudiée.
$C^{16}H^{11}Az$ . . .	Collidine.	Neurki.	Gélatine putréfiée.	Id.
$C^{16}H^{13}Az$ . . .	Hydrocollidine.	Gautier et Etard.	Chair putréfiée.	Convulsivante.
$C^{18}H^{13}Az$ . . .	Parvoline.	Id.	Poisson putréfié.	Non étudiée.
$C^{20}H^{13}Az$ . . .	Non nommé.	Guareschi et Mono.	Fibrine putréfiée.	Analogue à celle du curare.
$C^{14}H^{38}Az^{4}$ . .	Id.	Gautier.	Viande putréfiée.	Non étudiée.
$C^{10}H^{15}AzO^{4}$.	Choline.	Brieger.	Id.	Se rapproche de celle du curare.
$C^{10}H^{13}AzO^{2}$.	Névrine.	Id.	Id.	Id.
$C^{10}H^{15}AzO^{6}$.	Muscarine.	Id.	Poissons putréfiés.	Assez toxique.
$C^{10}H^{17}AzO^{4}$.	Gadinine.	Id.	Id.	Non toxique.
$C^{10}H^{11}AzO^{4}$.	Non nommé.	Salkowski.	Viande putréfiée.	Id.
$C^{14}H^{18}Az^{2}O^{12}$.	Id.	Pouchet.	Id.	Toxique.
$C^{10}H^{12}Az^{2}O^{8}$.	Id.	Id.	Id.	Id.
$C^{12}H^{15}AzO^{4}$.	Mytilotoxine.	Brieger.	Mytilus edulis.	Id.
$C^{12}H^{13}AzO^{4}$.	Midatoxine.	Id.	Cadavres putréfiés.	Analogue à celle du curare.
$C^{12}H^{11}AzO^{4}$.	Midine.	Id.	Id.	Inconnue.
$C^{10}H^{11}AzO^{4}$.	Bétaïne.	Id.	Poisson putréfié.	Id.
$C^{14}H^{17}AzO^{4}$.	Typhotoxine.	Id.	Dans le typhus.	Toxique.
$C^{28}H^{30}Az^{2}O^{8}$.	Tétanine.	Id.	Dans le tétanos.	Assez toxique.
$C^{24}H^{20}Az^{2}O^{8}$	Non nommé.	Guareschi.	Fibrine putréfiée.	Inconnue.
Inconnue . . .	Spasmotoxine.	Brieger.	Dans le tétanos.	Assez toxique.
Inconnue . . .	Tyrotoxine.	Vaughan.	Fromage.	Toxique.

Extraction.—Selmi a employé pour l'extraction des ptomaïnes la méthode de Stas à laquelle il n'a apporté que de légères modifications.

Gautier a fait connaître les deux procédés suivants :

Premier procédé. — Après avoir coagulé par la chaleur la liqueur putride acidulée d'acide sulfurique, ou la sursature par un lait de chaux, on filtre et on distille.

Le produit distillé contient, outre l'ammoniaque et la triméthylamine, une

base huileuse qu'on peut séparer à l'état de chloroplatinate, base cristallisable altérable et peu soluble, rappelant la conicine.

Le résidu calcaire d'où ces bases ont été entraînées par la vapeur d'eau étant séché dans le vide, laisse une masse qu'on pulvérise et épuise à l'éther alcoolique.

Le produit de l'évaporation de cette liqueur repris par de l'éther à 56° donne une solution qui se trouble par le gaz chlorhydrique et laisse précipiter les chlorhydrates des bases relativement fixes, bases fort altérables en présence d'un excès d'acide.

Deuxième procédé. — Plusieurs centaines de kilogrammes de viandes diverses de mammifères ou de poisson sont abandonnées à la putréfaction durant les fortes chaleurs de l'été dans des tonnelets de chêne étanches. Au bout de six mois, les matières solides et liquides sont distillées dans le vide à basse température.

Le résidu de cette distillation est épuisé par l'éther à 56°. Ce liquide sépare les ptomaïnes ainsi qu'une grande quantité d'un acide gras qui cristallise quand on distille l'éther. Les eaux mères laissées par cette cristallisation d'acide gras sont traitées par de l'acide sulfurique faible pour dissoudre les alcaloïdes et précipiter le restant de l'acide ci-dessus. La liqueur filtrée, additionnée de potasse, est agitée avec de l'éther. Celui-ci, mis à évaporer spontanément dans une atmosphère non oxydante, laisse comme résidu des ptomaïnes à odeur de seringa. On peut séparer alors ces bases par précipitation fractionnée au moyen du chlorure de platine ou bien, si on en a une quantité suffisante, par distillation dans le vide.

En reprenant par l'alcool amylique le résidu ci-dessus épuisé par l'éther, on obtient une nouvelle quantité de bases solubles dans ce dissolvant. On les sépare par l'acide sulfurique très étendu. Mais ces bases sont en très minimes quantités.

Action physiologique. — Les alcaloïdes cadavériques sont en général vénéneux à un haut degré. Sur les animaux, les principaux phénomènes observés ont été les suivants :

Dilatation de la pupille au début, puis rétrécissement.

Convulsions tétaniques, bientôt suivies de flaccidité musculaire.

Ralentissement, rarement augmentation des battements cardiaques.

Perte absolue de la sensibilité cutanée.

Perte de la contractilité musculaire.

Paralysie des vaso-moteurs, respiration très ralentie.

Somnolence à laquelle succède la mort avec le cœur en systole.

Les ptomaïnes tuent les grenouilles avec rapidité en déterminant de la torpeur et de la paralysie avec abolition des mouvements réflexes.

Toxicologie. — Les ptomaïnes ne sont pas seulement toxiques pour les animaux; elles déterminent chez l'homme des accidents extrêmement graves, et parfois même leur ingestion peut amener la mort. On a constaté que douze personnes qui avaient dîné avec une oie corrompue et renfermant une ptomaïne liquide, analogue à la codéine, ont éprouvé tous les symptômes d'un grave empoisonnement. L'une d'elles a même péri en quelques heures après des nausées et des vomissements nombreux et sans qu'il existât un autre fait que l'absorption de la ptomaïne pour expliquer la mort.

En 1884, plus de trois cents personnes habitant l'État de Michigan éprouvèrent des symptômes d'empoisonnement après avoir mangé d'un fromage toxique renfermant une ptomaïne isolée par Vaughan. Chez beaucoup d'entre elles, ces symptômes parurent extrêmement graves, au point que plusieurs médecins crurent à un empoisonnement par l'arsenic et prescrivirent de l'hydrate de peroxyde de fer. A des vomissements de matière aqueuse, puis colorés en rouge, se joignait la diarrhée. Les malades éprouvaient des douleurs dans la région épigastrique et un sentiment de constriction de la gorge. La langue était blanche, le pouls mou et irrégulier, la face cyanosée.

Tel est l'ensemble des symptômes qu'on observe dans l'empoisonnement par les ptomaïnes.

Recherche du poison. — On emploie d'habitude la méthode de Stas ou bien le premier procédé de Gautier. Nous avons fait connaître ci-dessus les différentes réactions qui caractérisent les ptomaïnes. Nous y renvoyons le lecteur en insistant sur ce que jusqu'ici toutes les ptomaïnes retirées des liquides putrides, ainsi que les leucomaïnes extraites des liquides de l'économie, ont pu être nettement distinguées par leurs réactions colorées ou leurs effets physiologiques, des alcaloïdes vénéneux végétaux avec lesquels elles ne se confondent jamais. Sans doute, dans toute affaire d'empoisonnement par une substance végétale, les experts doivent toujours s'attendre à voir tirer de la production cadavérique des ptomaïnes des arguments spécieux contre leurs conclusions; mais ils peuvent heureusement résoudre la difficulté dans tous les cas et établir par un ensemble de preuves péremptoires l'existence de poisons végétaux administrés dans une intention criminelle. Dans la pluralité des cas, la dose du poison ingéré et retrouvé est tellement grande et l'ensemble des caractères qui le distingue tellement précis, qu'il n'est pas possible même à l'avocat le plus habile d'entamer la conviction des juges.

PYRIDINE.

Découverte par Anderson dans l'huile animale de Dippel, la pyridine a été retrouvée dans les huiles pyrogénées de la houille, de la tourbe, des schistes

bitumineux, ainsi que dans la distillation sèche de certains alcaloïdes naturels, comme la nicotine, la brucine, la cinchonine.

On a signalé sa formation dans les circonstances suivantes :

En déshydratant, au moyen de l'anhydre phosphorique, l'azotate d'amyle; mais dans cette réaction il se fait beaucoup de produits bruns et une base dont l'identité avec la pyridine ne paraît pas absolument démontrée;

En oxydant la nicotine, on obtient un acide pyridine-carbonique que la chaux dédouble à la distillation en acide carbonique et en pyridine;

En soumettant à l'action de la chaleur les combinaisons ammoniacales de l'acroléine ou de l'aldéhyde crotonique;

Lorsqu'on fait réagir l'hydrogène naissant sur l'azodinaphtyldiamine, elle est alors accompagnée d'une autre base, la naphtènediamine qui possède une formule double de la pyridine;

Lorsqu'on distille sur la poudre de zinc l'acide coménamique, ou le corps sirupeux qui résulte de l'oxydation de la cinchonine au moyen de l'acide chromique;

Lorsqu'on oxyde par le brome, le chlorhydrate de pipéridine, ou plus exactement l'acétopyridine, ou mieux lorsqu'on chauffe à 300° la pipéridine avec un excès d'acide sulfurique concentré; ou encore en attaquant une solution aqueuse de cet alcaloïde par l'oxyde d'argent; mais le rendement est toujours faible;

En faisant réagir sur le pyrrol potassé le chloroforme ou le bromoforme, on obtient une chloropyridine bouillant à 148° et une bromopyridine qui bout à 169°5;

En faisant passer dans un tube chauffé au rouge un mélange d'acétylène et d'acide cyanhydrique;

En amenant des vapeurs d'éthylallylamine sur de la litharge chauffée à 400-500°;

Dans l'attaque du succinimide par la poudre de zinc, ou mieux en faisant passer ce corps avec un courant d'hydrogène sur de la mousse de platine chauffée.

Il se forme un peu de pyridine lorsqu'on chauffe en vase clos vers 200° un mélage de pyrrol, de méthylate de sodium et d'iodure de méthylène.

Pour l'isoler, on distille le contenu des tubes dans la vapeur d'eau, en présence de l'acide chlorhydrique, et le résidu est évaporé au bain-marie avec de l'acide chlorhydrique, afin d'enlever les dernières traces de pyrrol; on ajoute de la potasse et on distille avec la vapeur d'eau. Le liquide distillé, repris par l'éther, fournit à l'évaporation une petite quantité de pyridine.

Propriétés chimiques et physiques. — La pyridine forme un liquide incolore

très mobile, d'une odeur particulière très pénétrante. Elle bout à 116°7 selon Anderson et 115° d'après Thénius. Sa densité à zéro a été trouvée égale à 0.9858 par Anderson et à 0.9802 par Richard. D'après Dale et Glandstone, l'indice de réfraction déterminé à 21°5 est pour la raie A 1.4940, pour la raie D 1,5030, pour la raie H 1.5387.

Elle est miscible à l'eau en toutes proportions ; cette solution, qui est détruite par les alcalis, bleuit énergiquement le papier de tournesol, précipite à froid les sels de zinc, de fer, de manganèse et d'aluminium ; les sels de nickel ne sont précipités qu'à chaud et le précipité se redissout dans un excès du réactif. Avec le chlorure cuivrique, le précipité se dissout dans un excès de la base, en donnant un liquide bleu clair, qui laisse à l'évaporation un sel double cristallisant en aiguilles de même couleur ; le chlorure de zinc donne également un sel double, peu soluble dans l'eau froide.

Non seulement la pyridine est très stable sous l'influence de la chaleur, mais encore elle résiste énergiquement aux agents oxydants. C'est ainsi qu'elle n'est attaquée ni par l'acide azotique fumant, ni par l'acide chromique. Toutefois, lorsqu'on la fait passer lentement en vapeurs dans un tube de verre chauffé au rouge, il se dégage du cyanogène et on recueille un liquide goudronneux, contenant un dipyridyle.

La pyridine est très sensible à l'action des haloïdes, avec lesquels elle peut fournir des produits de substitution et même des produits d'addition.

Lorsqu'on verse la base en excès dans un flacon de chlore sec, il se dépose une masse cristalline blanche, formée d'un chlorhydrate soluble et d'une poudre insoluble, qui se dissout dans l'alcool, sans doute un chlorhydrate de trichloropyridine.

Avec la vapeur de brome, il se forme surtout du bromhydrate de pyridine ; mais si l'on ajoute du brome dans une solution aqueuse de chlorhydrate, il se fait un produit d'addition, $C^{10}H^{5}Az.Br^{2}$, qui se dédouble à une douce chaleur en brome et en pyridine. (Hofmann.)

Traitée par la teinture d'iode, la pyridine fournit à l'évaporation l'iodhydrate de la base, accompagné d'une petite quantité d'une substance brune. (Anderson.)

A la manière des bases tertiaires, elle se combine aux iodures alcooliques pour engendrer des iodures d'ammonium ; elle s'unit ainsi directement au bromure d'éthylène.

Les bases pipéridiques présentent d'étroites relations avec les bases pyridiques.

Dérivés de la pyridine. — *Etylpyridine.* — L'iodure de cet ammonium se forme lentement lorsqu'on abandonne à lui-même un mélange des deux composants ; la combinaison s'effectue rapidement à 100°.

Il cristallise en tables blanches, argentées, fusibles au-dessous de 100°, et se solidifiant de nouveau assez rapidement par le refroidissement. Il est soluble dans l'éther, plus soluble encore dans l'eau et dans l'alcool.

Traité par l'oxyde d'argent, il fournit un liquide fortement alcalin, l'étylpyridine, très altérable, qui donne avec les acides des sels cristallisables.

Allylpyridine. — En faisant réagir l'α picoline sur la paraldéhyde, vers 250°, Ladenburg a obtenu une allylpyridine bouillant à 190-195°.

Cette base, dont l'odeur rappelle celle de la congrine, est très peu soluble dans l'eau. Hydrogénée par le sodium, en présence de l'alcool absolu, elle fixe 4 molécules d'hydrogène.

Ce produit d'addition, qui possède la composition de la cicutine, bout entre 166 et 170°. Il fournit un dérivé nitrosé, qui possède les mêmes propriétés que celui qui dérive de la cicutine.

Méthyléthylpyridine. — Elle a été préparée synthétiquement par Hesekiel en chauffant en vase clos vers 160°, pendant quinze à vingt heures, 1 partie de paraldéhyde, 3 parties d'acétamide et 2 parties d'anhydride phosphorique.

Elle bout à 175-179°.

Triphénylpyridine. — On fait passer un courant de gaz ammoniac sec dans de l'acétophénone à l'ébullition; on ajoute de temps en temps de l'anhydride phosphorique, un peu plus de 1 molécule pour 1 molécule d'acétophénone, puis on distille rapidement la masse encore chaude. Il passe un produit basique, qui se solidifie et qui donne avec l'acide chlorhydrique un sel dont on isole la base en versant de l'ammoniaque étendue dans la solution chlorhydrique. (Riehm et Engler.)

Cette base, qui répond à la formule d'une triphénylpyridine, cristallise dans l'alcool en prismes fusibles à 130°.

Pyridine-bétaïne. — La bétaïne pyridique cristallise en belles lames tabulaires, brillantes, qui paraissent appartenir au système orthorhombique; elle renferme alors 1 molécule d'eau, qu'elle perd à 100°. Elle est hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool, surtout à chaud, insoluble dans l'éther. Elle fond partiellement vers 150° et se décompose à une température plus élevée.

On la prépare en chauffant doucement au bain-marie 1 partie de base et 2 parties d'acide monochloracétique. Il se forme d'abord un liquide sirupeux, jaune foncé, qui ne tarde pas à se transformer en belles aiguilles blanches, en continuant à chauffer. On essore à la trompe, pour séparer l'eau mère, et on fait cristalliser à plusieurs reprises dans l'eau. On traite le chlorhydrate ainsi obtenu par l'oxyde d'argent récemment préparé. (Gérichten.)

Ethoxypyridine. — Liquide incolore, distillant au-dessus de 200°, mais

passant aisément avec la vapeur d'eau ; elle est soluble dans l'éther. Elle jaunit à l'air.

Chauffée pendant trente-six heures, à 110°, avec de l'acide iodhydrique, elle se convertit en une oxypyridine.

On l'obtient par l'action du bromure d'éthyle sur le sel de potassium de l'oxypyridine, ou encore en chauffant la monobromopyridine avec la potasse alcoolique.

Cyanopyridine. — La cyanopyridine cristallise en aiguilles incolores, groupées en masses radiées, fusibles à 48-49°. Elle est peu soluble à froid dans la ligroïne, très soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, la benzine; elle cristallise très bien dans la pyridine, sous forme de prismes allongés, brillants. Elle est volatile, même à la température ordinaire.

Chauffée à 110-120°, avec de l'acide chlorhydrique concentré, elle se transforme en acide nicotianique, fusible à 228°, identique avec l'acide qu'on obtient en soumettant la nicotine à l'oxydation directe.

Pour l'obtenir, on sèche à 100° le pyridine-sulfite de sodium, on le mélange intimement avec le tiers de son poids de cyanure de potassium pur, et on soumet le tout à la distillation. Il passe d'abord de la pyridine, puis une huile incolore, qui se prend en masse dans le récipient ; à une température encore plus élevée, on recueille une petite quantité d'une huile jaunâtre ; en même temps, il se produit du carbonate et du cyanure d'ammonium. En traitant par une lessive de soude tout ce qui passe à la distillation et en épuisant par l'éther, ce dernier laisse à l'évaporation un résidu qu'on purifie par cristallisation dans la ligroïne.

Sels de pyridine. — La pyridine est une base qui se combine aux acides avec énergie pour former des sels qui ressemblent beaucoup aux sels de picoline et sont en général très solubles dans l'eau et dans l'alcool. Ils ne se décomposent pas lorsqu'on évapore leur solution à 100°.

La pyridine a une grande tendance à former des sels doubles dont le métal n'est pas précipité par un excès de pyridine.

L'*azotate* cristallise dans l'eau chaude et dans l'alcool en longues aiguilles ou plus rarement en prismes épais qui peuvent être sublimés lorsqu'on les chauffe avec précaution ; chauffés brusquement, ils se décomposent légèrement, tandis que la plus grande partie distille sans altération.

Le *bromhydrate* forme des cristaux aciculaires, déliquescents.

Le *chlorhydrate* est un sel extrêmement déliquescent ; il se présente sous forme d'une masse radiée.

Le *chloraurate* se dépose de sa solution aqueuse bouillante en aiguilles jaunes, insolubles dans l'alcool.

Le *chloroplatinate* se présente sous l'aspect de prismes aplatis fort solubles dans l'eau bouillante, moins solubles dans l'alcool et insolubles dans l'éther.

L'*iodhydrate* est en cristaux tabulaires, non déliquescents, mais très solubles.

Le *sulfate acide* forme une masse cristalline, déliquescente, très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Préparation. — Pour isoler la pyridine du goudron d'os, Richard conseille de suivre la marche suivante : On brasse le goudron, soit 200 kilogrammes, avec de l'acide sulfurique étendu du double de son volume d'eau, et on facilite l'opération en faisant barboter dans la masse un courant de vapeur d'eau. Par le refroidissement, le goudron se sépare sous forme d'une masse noire, cassante, qu'il est aisé de séparer de la liqueur acide ; cette dernière, préalablement privée du pyrrol qu'elle contient par une simple ébullition, est sursaturée par la soude et soumise à la distillation dans un courant de vapeur d'eau ; la plus grande partie des bases vient se réunir à la surface du liquide distillé, sous forme d'une couche huileuse, constituant environ 2 kilogrammes de produit brut.

Par une série de distillations fractionnées, exécutées dans un appareil à huit plateaux, on isole aisément la pyridine, la picoline, la lutidine et la collidine.

Les bases supérieures, qui passent au-dessus de 186°, et qui n'existent du reste dans le mélange qu'en faibles proportions, doivent être séparées sous pression réduite, en raison de leur faible volatilité.

Ainsi préparée, la pyridine contient encore un peu d'aniline et des traces d'alcalis analogues, dont on se débarrasse en mettant à profit la grande résistance que la base pyridique oppose aux agents oxydants, alors que les amines aromatiques sont totalement détruites.

Les bases qui prédominent dans l'huile animale de Dippel sont la pyridine et la lutidine, leur proportion s'élevant à 40 p. c. du mélange des alcalis bruts ; la picoline et la collidine y sont toujours en faible proportion.

On prépare en petite quantité la pyridine en mêlant intimement 1 partie du sel calcaire de l'acide pyridine-carbonique avec 8 parties de chaux éteinte et en distillant le tout dans une cornue de verre.

Action physiologique. — L'étude des propriétés physiologiques de la pyridine pure a été commencée par MM. Marcus et OEchsner de Coninck, qui présentèrent le résultat de leurs recherches à la Société chimique, dans la séance du 23 juin 1882.

Les auteurs avaient opéré sur des grenouilles et des cobayes, soit au

moyen d'injections hypodermiques, soit au moyen de l'inhalation de vapeurs de pyridine chauffée à un degré voisin de son point d'ébullition.

Ils constatèrent que, ainsi administrée, la substance tuait leurs animaux après avoir produit des phénomènes de résolution paralytique et, dans un cas, chez un cobaye, des accès convulsifs.

Le regretté Dr Bochefontaine poursuivit, au laboratoire de M. le professeur Vulpian, cette étude incomplète des propriétés physiologiques de la pyridine. Il remarqua que, si on respire pendant un certain temps les vapeurs qu'elle émet à la température ambiante, on finit par éprouver une sorte d'engourdissement cérébral, un peu de somnolence, avec des symptômes d'irritation des voies respiratoires qui durent parfois toute une journée.

Il observa qu'une injection hypodermique de 11 centigrammes de pyridine pure sous la peau du tarse de la grenouille amène la mort au bout de huit heures. Chez le cobaye, l'injection sous la peau de 1 c. c. de cette substance, dissoute dans partie égale d'eau, agit de la même manière; il en conclut que le pouvoir toxique de la pyridine n'est donc pas très considérable. La grenouille exposée sous une cloche aux inhalations de pyridine, dit-il, meurt au bout de vingt-cinq minutes à une demi-heure. Si, avant de l'exposer ainsi sous la cloche pleine de vapeurs de pyridine, la ligature d'une artère iliaque a été pratiquée, on constate que, sur l'animal retiré mort de la cloche, l'excito-motricité du sciatique, du côté de la ligature, est entièrement abolie.

D'où il semble résulter que la peau du membre opéré a absorbé des vapeurs de pyridine. Les cobayes sont, au contraire, peu sensibles aux vapeurs de pyridine; ainsi, un cobaye jeune, adulte, pesant 200 grammes, a été tenu pendant trois heures sous une cloche contenant des vapeurs de pyridine. Au bout de ce temps, il était aussi alerte qu'avant l'expérience.

Quel que soit le mode d'introduction de la pyridine dans l'économie, les phénomènes déterminés par cette substance sont des phénomènes *paralytiques*. Si MM. Marcus et Œchsner de Coninck ont observé des attaques épileptiformes au moment de la mort d'un de leurs cobayes, c'est qu'ils ont rencontré un individu épileptique. On sait, en effet, que le cobaye est assez souvent épileptique spontanément. D'ailleurs, on n'a pas observé le moindre phénomène convulsif chez la grenouille, ni chez les cobayes qui ont servi à des expériences ultérieures.

Lorsque ces batraciens inertes avaient entièrement perdu les mouvements spontanés, on a pu constater que les mouvements respiratoires étaient affaiblis, ainsi que les battements du cœur. La contractilité musculaire était conservée; l'excito-motricité nerveuse était notablement diminuée; le pouvoir réflexe de la moelle était aboli. A la période terminale de l'empoisonnement,

l'excito-motricité disparaît aussi. Chez le cobaye, les phénomènes se passent de la même manière, avec cette différence que l'excito-motricité ne paraît pas diminuer autant que le pouvoir réflexe de la moelle. Lorsque l'animal meurt, le cœur continue de battre, alors que la respiration est définitivement arrêtée; il s'arrête le dernier.

Voici un cobaye qui a reçu sous la peau, à trois heures de l'après-midi, il y a, par conséquent, deux heures, 1 c. c. de pyridine additionnée de 1 c. c. d'eau. Il a perdu toute spontanéité, et si on pince fortement une de ses pattes postérieures, il ne fait entendre aucun cri, il n'a pas le plus léger mouvement réflexe. Ses extrémités sont froides. Il n'est pas mort cependant, car la respiration continue ralentie, mais régulière, et le cœur bat, très lent aussi, mais toujours régulier.

L'étude physiologique de la pyridine a été reprise sous la direction du Dr Sée avec le concours des Drs Laborde et Rondeau. Les expériences ont été faites au laboratoire de l'Hôtel-Dieu.

Ces expériences peuvent être divisées en deux séries :

Une première série, comprenant les expériences réalisées sur la grenouille, le cobaye et le lapin, et dans laquelle des effets *vaso-dilatateurs* de la substance ont été constamment observés de façon à être mis hors de doute, tant sur les vaisseaux de la membrane interdigitale et du mésentère de la grenouille, que sur les vaisseaux auriculaires du lapin ;

Une deuxième série, qui a eu particulièrement pour sujet le chien, et dans laquelle ont été déterminées et graphiquement exprimées les modifications fonctionnelles provoquées par la pyridine, soit en inhalation, soit en injection intra-veineuse, du côté de la circulation centrale et périphérique, du côté de la respiration et de l'excitabilité du centre bulbaire et des nerfs vagues, de façon à en déduire, autant que possible, le mécanisme physiologique de l'action de la substance.

Les résultats de cette étude expérimentale sont résumés dans la note suivante de M. Laborde.

L'analyse et l'interprétation des observations expérimentales qui précèdent avec tracés hémodynamométriques à l'appui sont de nature a fournir d'importants renseignements relatifs aux modifications fonctionnelles immédiates produites par la substance médicamenteuse sur les phénomènes solidaires de circulation et de respiration, et, par suite, sur le mécanisme de l'action physiologique de la subtance en question.

Il y a lieu d'examiner, à cet effet, deux conditions expérimentales essentielles tenant au mode d'administration :

1° Le cas d'*inhalation ;*

2° Celui d'*injection intra-veineuse*.

Et, dans ces deux alternatives, nous aurons à passer successivement en revue ce qui a trait :

a) *Aux modifications* des oscillations centrales et périphériques de la pulsation artérielle carotidienne;

b) *Aux influences* respiratoires qui s'y rattachent;

c) *Aux oscillations* de la colonne manométrique et à l'état concomitant de la pression intra-vasculaire;

d) *A l'état de l'excitation* du pneumogastrique, interrogé soit dans sa totalité, soit après section.

Administration de la pyridine par inhalation.— Un premier effet constant et pour ainsi dire immédiat de l'inhalation de la pyridine par l'animal en expérience, c'est l'amplitude plus considérable des oscillations tant centrales que périphériques, c'est-à-dire se produisant à la fois du côté du bout central et périphérique de la carotide, au moment précis de la période inspiratoire. C'est un résultat que l'on peut constater de la façon la plus claire par les tracés graphiques.

L'on voit, effectivement, que l'animal n'a pas plus tôt respiré quelques vapeurs pyridiques que la modification fonctionnelle dont il s'agit se réalise immédiatement, qu'elle cesse quelque temps après la cessation elle-même de l'inhalation pour se renouveler aussitôt qu'on renouvelle cette dernière. Ce fait est capital dans l'observation objective et graphique des effets de la pyridine en inhalation. Si bien qu'il est permis de dire *qu'il domine l'histoire physiologique de cette substance*.

Nous venons de dire observation objective, car, en même temps que l'accroissement de l'excursion inspiratoire sur les graphiques, on constate *de visu* le remarquable développement de la cage thoracique correspondant à la période inspiratoire, ayant subi aussi une amplitude considérable.

Il importe d'insister sur la concordance parfaite de ces modifications du côté des oscillations fournies par le bout périphérique de l'artère comme par le bout central. Les tracés peuvent être, comme il est facile de s'en convaincre, exactement superposés à ce point de vue; ce qui signifie, pour le dire de suite, car nous aurons à revenir sur ce point, *que les influences respiratoires de la période inspiratrice s'exercent tant à la périphérie du système circulatoire que sur la sphère centrale*. En rapprochant ce résultat des modifications à peu près négatives, dans ces conditions expérimentales, de la tension intra-vasculaire générale, nous serons amené à voir plutôt une influence vaso-dilatatrice s'exercer du côté de la circulation périphérique.

C'est ici le lieu de faire remarquer une tendance rapide à la coagulation

du sang dans le bout central de l'artère dans le cas d'inhalation, tandis que le bout périphérique continue à fonctionner; c'est là un résultat contraire à ce qui se passe dans ces expériences d'hémodynamométrie double, et il porte à penser que la pyridine exerce très probablement sur les propriétés physico-chimiques du liquide sanguin une action qu'il pourra être intéressant d'étudier plus tard. Il semble montrer aussi que le sang continue à circuler dans le système périphérique avec une facilité qui annonce cette tendance vaso-dilatatrice à laquelle nous faisions tout à l'heure allusion.

Avec l'amplitude relativement considérable des oscillations de la colonne sanguine pendant et sous l'influence incontestable des modifications des mouvements inspiratoires, coïncide un ralentissement visible de ces mêmes oscillations et, par conséquent, de la pulsation transmise pendant ce temps par le moteur central; mais une accélération compensatrice semble se faire pendant la période expiratoire, et cette accélération se retrouve à tous les moments semblables de l'expérience pendant la durée ou à la suite des inhalations.

Tout ce qui vient d'être dit des modifications circulatoires intimement liées aux modifications de la respiration peut nous dispenser de revenir en détail sur ces dernières.

Ce qu'il convient de bien retenir à ce sujet, c'est que les changements immédiats des phénomènes mécaniques de la respiration annoncent une influence prépondérante des vapeurs de pyridine sur la fonction respiratoire; c'est, nous le répétons encore, le fait primordial qui frappe immédiatement sur le terrain expérimental.

Dans le cas d'inhalation dont nous nous occupons actuellement, les variations de la tension sanguine sont très peu appréciables, ainsi que le montrent à la fois et les niveaux relatifs des graphiques et les oscillations à peu près constantes de la colonne mercurielle; toutefois, il y a une tendance manifeste à la chute de sa pression, et cette tendance se montre surtout à la suite des inhalations persistantes et réitérées.

Administration de la pyridine en injection intra-veineuse. — C'est à la suite de l'injection intra-veineuse qu'il est surtout facile de se rendre exactement compte des modifications réelles de la pression intra-vasculaire, de l'influence exercée sur le vague et des effets de la suppression de ce même nerf pendant l'administration de la pyridine. Constatons d'abord que l'action primitive de la substance sur les phénomènes mécaniques de la respiration se manifestent à la suite de l'injection intra-veineuse de la même façon fondamentale qu'à la suite des inhalations: la rapidité, la presque instantanéité des effets ne diffèrent pas sensiblement, et l'on assiste au même accroissement d'amplitude des oscillations des pulsations carotidiennes centrales et périphé-

riques, accroissement qui se fait particulièrement sentir à la période de descente ou d'*inspiration*.

Mais, dans le cas d'injection intra-veineuse, il semble que l'action plus immédiate sur le cœur provoque des modifications plus accentuées du fonctionnement du moteur central dans le sens d'une atténuation de sa force impulsive et d'une tendance à l'arrêt.

L'on assiste ainsi à la coagulation prématurée et concomitante dans le bout central et dans le bout périphérique, ce qui paraît indiquer une influence probable du contact direct de la substance avec les éléments du sang.

Nous devons enfin noter, au nombre des effets généraux, à la suite de l'introduction directe de la substance dans le système circulaire, une remarquable accoutumance avec des doses relativement considérables.

Cette accoutumance et cette innocuité trouvent surtout leur explication plausible dans l'élimination rapide et incessante qui s'opère par la respiration, ainsi qu'en témoigne facilement l'odeur caractéristique constamment exhalée par le nez et par la bouche ; il en résulte qu'il devient presque impossible d'obtenir les effets toxiques mortels, si bien qu'un animal en expérience a parfaitement survécu à l'administration d'une dose totale de 5 grammes de pyridine, successivement injectée par doses partielles de 25 centigrammes à 1 gramme à la fois.

Cette particularité n'est pas sans importance relativement aux applications pratiques du médicament et aux craintes qu'on pourrait avoir d'une nocuité qui, on le voit, se trouve presque complètement écartée par le fait de cette élimination incessante et rapide qui, d'ailleurs, se réalise simultanément par les urines.

La tendance déjà constatée plus haut à la baisse de la pression intravasculaire s'accentue ici au point de donner lieu à des résultats très appréciables : on peut évaluer au chiffre moyen de 1 à 1 centimètre 1/2 de la colonne mercurielle la chute du niveau primitif de la tension intra-artérielle, en même temps que la ligne du 0 de pression permet de suivre sur le graphique cette baisse. Elle se maintient assez bien tant que l'on alimente suffisamment les doses de la substance.

L'interrogation de l'excitabilité du nerf pneumogastrique aux diverses périodes de l'expérience et de l'influence progressivement continue de la pyridine, nous a fourni des résultats d'un réel intérêt, tant au point de vue du fait lui-même qu'à celui des déductions qu'il est permis d'en tirer pour une interprétation rationnelle du mécanisme physiologique de l'action du produit médicamenteux :

1° Après avoir déterminé, à l'aide d'un courant de départ (C. 15 du

chariot moyen), les effets primitifs de l'excitabilité du nerf pneumogastrique total avant l'administration de la substance, si l'on interroge cette excitabilité, toujours avec le même courant, à diverses périodes de l'injection intra-veineuse et de l'introduction d'une dose progressivement croissante, voici ce que l'on observe et qu'indique clairement l'inscription graphique :

2° Une première atténuation des effets de l'excitation, à la suite de l'introduction de 50 centigrammes de pyridine;

3° Une atténuation plus marquée encore et touchant presque à des effets négatifs après la dose totale de 4 grammes de pyridine;

4° Enfin, après la section du nerf et l'interrogation isolée du bout central, un effet très faible quoique appréciable encore.

A ce moment, l'action de la substance ne se fait pour ainsi dire plus sentir sur les oscillations hémodynamométriques.

Il résulte de ces constatations une baisse notable et progressive de l'excitabilité du vague et une atténuation concomitante et qui paraît solidaire des effets de la substance. L'action de cette dernière semble donc manquer en quelque sorte de son substratum, lorsque le nerf vague ou, ce qui revient au même, lorsque son centre bulbaire d'origine lui fait défaut.

Les phénomènes d'expansion et de ralentissement respiratoires avec régularisation procédant d'une tendance aux arrêts partiels en inspiration expriment symptomatiquement la prédominance de cette action sur les fibres centripètes du pneumogastrique ou sur leur centre d'origine respiratoire. Les influences excitatrices accumulées amenant un affaiblissement progressif de l'excitabilité de ce centre et de ses fibres conductrices, l'on conçoit l'atténuation concomitante des effets de la substance, et c'est là une nouvelle preuve du mécanisme réel de son action. Il faut y ajouter enfin l'influence secondaire sur les oscillations de la colonne sanguine s'exprimant à la fois par une tendance accusée à la chute de la pression intra-vasculaire et aux effets suspensifs du côté du moteur central, ainsi que l'action vaso-dilatatrice parfaitement observée sur des lapins.

Effets thérapeutiques. — Avant de faire connaître les usages de la pyridine, nous allons examiner son action sur les principaux organes :

Action sur les reins. — La pyridine donnée en inhalations est immédiatement absorbée; elle apparaît presque aussitôt dans les urines; elle n'a pas d'effet cumulatif.

Action sur le tube digestif. — Nous n'avons pas constaté de diminution de l'appétit à la suite d'inhalations pyridiques, mais nous avons eu bon nombre de fois le contraire à noter; plusieurs malades, mis au traitement des vapeurs

de cette base, ont accusé une sensation plus grande de la faim. M. le Dr Laborde a remarqué que, après chaque expérience, où il respirait forcément des vapeurs de ces substances en assez grande quantité, il avait l'appétit très aiguisé et éprouvait un pressant besoin de manger; nous-même qui, depuis plusieurs mois, sommes, dit le Dr Sée, plus ou moins plongé dans une atmosphère pyridique, avons fait la même remarque; l'explication de ce fait nous paraît facile : ces bases, d'une amertume très marquée, ne s'éliminent pas seulement par les urines, mais encore par les glandes salivaires et autres; ces substances doivent donc agir comme les amers que l'on donne à l'intérieur.

Certains cardiaques névropathes, en état d'asystolie, ont quelquefois des nausées à la suite des séances d'inhalations, mais nous avons souvent observé que ces malades avaient une aversion marquée pour tout ce qu'on leur offrait; rien ne restait dans l'estomac, ni digitale, ni même spartéine; on ne doit pas trop accuser la pyridine ou la collidine de cet inconvénient; ces bases n'augmentent pas le nombre des garde-robes; deux malades, soumis à des inhalations prolongées, ont eu cependant un peu de diarrhée.

Action sur les centres nerveux. — Dans la partie physiologique, nous avons décrit l'action de la pyridine sur le système nerveux des grenouilles, des cobayes, lapins, chiens; il nous reste à dire ce qui se passe chez l'homme bien portant et chez le malade.

En général, les inhalations de cette substance produisent chez l'homme un léger état vertigineux, un peu de somnolence; quelques personnes remarquent que le visage se congestionne, en même temps que le symptôme céphalalgique apparaît.

Chez l'asthmatique, le cardiaque, voici ce que dit le professeur G. Sée : « Vers la fin ou peu après la séance, les malades éprouvent une tendance invincible au sommeil. Pendant ce sommeil, il y a une atténuation marquée des réflexes avec conservation de l'énergie contractile, qui pourtant est diminuée; il ne se produit ni paralysies, ni convulsions, ni même de tremblements; le rôle spécial de la pyridine est d'atténuer l'excitabilité réflexe bulbaire et médullaire... Le seul inconvénient de cette substance est de produire parfois un léger état vertigineux. » Ces observations montrent l'exactitude des propositions précédentes. On n'a jamais eu à enregistrer d'accident sérieux.

Action sur la respiration. — Tous les tracés graphiques, toutes les observations, les phénomènes subjectifs et objectifs démontrent l'action manifeste que cette base possède sur la respiration. Elle en augmente l'amplitude, diminue le nombre exagéré des mouvements respiratoires; tous les malades disent que ces substances les obligent à faire de fortes inspirations; on peut

le vérifier, du reste, *de visu* sur les patients. Le diamètre longitudinal du thorax s'accroît d'une façon très manifeste.

Indications. — Le Dr Germain Sée a été conduit à essayer l'action de la pyridine sur les asthmatiques en cherchant à interpréter celle des nombreuses cigarettes auxquelles ils demandent un soulagement momentané. Quelle que soit la formule de ces préparations, le savant professeur attribue la plus grande part de leurs propriétés à la présence de la pyridine dans la fumée qu'elles produisent. Cette base serait alors leur principe actif, comme la morphine l'est des médicaments opiacés, la quinine, des composés où entre le quinquina.

Les expériences du Dr Sée ne laissent aucun doute sur l'efficacité réelle de la pyridine dans le traitement de l'asthme. Tous les malades soumis aux inhalations de cette substance éprouvent immédiatement une diminution très marquée de l'oppression ; la respiration devient libre, facile, et la soif d'air moins impérieuse; c'est qu'en effet, l'impressionnabilité du nerf vague et l'excitabilité du bulbe sont singulièrement atténuées. Pendant ce temps, le cœur reste calme, régulier, et le pouls conserve son rythme ainsi que sa force; beaucoup de malades éprouvent une tendance irrésistible au sommeil, qui ne devient jamais complet ou profond et ne s'accompagne ni de la perte de l'intelligence, ni d'insensibilité; or, cette singulière somnolence éloigne complètement la pyridine de toute la classe des anesthésiques, tels que le chloroforme ou l'éther.

Pendant ce sommeil, qui n'est d'ailleurs pas constant, on ne provoque plus que difficilement les sensations suivies de phénomènes réflexes, et cependant l'énergie contractile n'est pas perdue. Au point de vue de la musculation, cette substance ne produit, en effet, ni paralysie, ni convulsions, ni même des tremblements; mais il se manifeste une sorte de résolution des muscles avec une détente de leur tonicité, par suite de la diminution du pouvoir réflexe du centre bulbaire et de la moelle épinière; c'est cette atténuation de l'excitabilité réflexe qui est le caractère propre de la pyridine et lui constitue une propriété spéciale qu'on ne trouve jamais à un même degré parmi les effets des substances éminemment toxiques, comme la nicotine ou l'atropine qui la fournissent.

Il résulte de cet état musculaire et cérébral un bienfait considérable. Tous les malades indistinctement souffrant de violents accès d'oppression trouvent un repos absolu avec ou sans somnolence. Dès le début de l'usage de la pyridine, la sibilance de la poitrine diminue ou disparaît. L'auscultation ne révèle plus, à la place des râles secs, sonores et généralisés, que des râles muqueux disséminés, de sorte que l'air pénètre facilement à travers les muco-

sités devenues fluides, qui, à l'état de condensation, encombrent les dernières bronchioles; le murmure respiratoire, affaibli et même aboli par l'emphysème concomitant, ne tarde pas à reparaître ; l'expectoration est plus facile; les crachats, devenus plus liquides, perdent leur caractère purulent et leur odeur fétide et finissent par diminuer.

Les suites de l'aspiration pyridique sont nulles au point de vue de la santé générale; l'effet respiratoire persiste, et plusieurs malades traités par ce moyen ont vu disparaître complètement leurs accès de suffocation. Chez d'autres, on a remarqué que l'action physiologique des inhalations s'atténue au bout de cinq ou six jours; il devient alors utile d'adjoindre le traitement ioduré.

Le Dr Germain Sée a traité au moyen de la pyridine neuf asthmatiques et cinq cardiaques. Dans trois cas d'asthme nerveux, les accès ont disparu complètement après huit à quinze jours de traitement; chez trois autres malades atteints d'asthme catarrhal avec emphysème datant d'au moins un an, les accès sont devenus moins intenses et moins fréquents. Dans deux cas de bronchite grave ancienne, putride, avec dilatation des bronches, la guérison est arrivée assez rapidement. Il y a eu amélioration marquée d'un asthme permanent datant de l'enfance.

Germain Sée a constaté une amélioration immédiate et très prononcée au point de vue de la respiration, qui était entravée chez les cinq malades atteints d'asthme cardiaque compliqué d'œdème et d'albuminurie avec une hypertrophie du cœur droit ou une lésion concomitante de l'aorte et l'insuffisance des valvules aortiques.

De ses expériences, Germain Sée tire les conclusions suivantes :

Quelle que soit la forme de l'asthme, qu'il soit nerveux, emphysémateux ou catarrhal, que l'asthme soit primordial ou d'origine goutteuse ou dartreuse, l'ioduration constitue la vraie méthode curative. Quand l'iodisme survient, c'est la pyridine qui trouve son emploi; elle doit être considérée comme le moyen le plus certain de guérir les accès; c'est le meilleur palliatif, comme l'iode est le remède efficace.

La pyridine est supérieure à l'injection de morphine; son action est plus durable et bien plus inoffensive.

Dans l'asthme nervo-pulmonaire simple, on peut faire cesser aussi les accès d'une manière complète. Dans l'asthme grave, compliqué de lésions pulmonaires permanentes, la durée du traitement doit dépasser huit à dix jours pour consolider l'amélioration obtenue. Lorsqu'il s'agit enfin de l'asthme cardiaque avec ou sans complications rénale et hydropique, la pyridine peut encore rendre les plus grands services pour combattre le plus persistant, le

plus pénible des phénomèmes qui tourmentent les cardiaques, c'est-à-dire l'oppression, soit continue, soit paroxystique.

Mode d'emploi. — Le meilleur mode d'introduction de la pyridine dans l'organisme n'est ni l'injection sous-cutanée des sels pyridiques, à cause de leur rapide dissociation, ni l'inhalation de la pyridine pure, qui provoque des troubles nerveux; c'est l'aspiration de la pyridine versée sur une assiette et mêlée à la dose de 4 à 5 grammes avec l'air confiné d'une chambre close et jaugeant à peine 25 m. c. d'air. La substance s'évaporant facilement, elle imprègne l'atmosphère et pénètre rapidement dans le sang, car on la retrouve presque aussitôt dans les urines; néanmoins, les inhalations doivent durer vingt à trente minutes et être répétées trois fois par jour.

De la pyridine en histologie. — De Souza, en étudiant la pyridine, a trouvé que cette substance possède quelques propriétés physico-chimiques qui lui ont paru susceptibles de certaines applications dans la technique histologique, et particulièrement dans les recherches bactériologiques.

La pyridine coagule l'albumine et peut servir de réactif durcissant d'autant plus qu'étant neutre, elle n'attaque pas les tissus. De plus, elle possède la propriété curieuse de s'unir en toutes proportions aussi bien aux huiles et aux graisses qu'à l'eau.

Cette miscibilité indifférente en fait un réactif durcissant très pénétrant pour les tissus riches en matières grasses, tels que la moelle, le cerveau, la peau, le foie, etc. Avec la pyridine pure, De Souza a pu durcir en une semaine, dans l'étuve à 40°, des moelles qui ont l'avantage de ne pas présenter la couleur foncée des moelles durcies aux chromates, ce qui peut être utile, entre autres cas, lorsqu'on désire rechercher les micro-organismes des centres nerveux.

Comme elle dissout une certaine portion de la myéline, on ne doit l'employer que dans les cas où cela est indifférent.

Les tissus sont éclaircis et déshydratés par le réactif, et si l'on veut les colorer aux couleurs d'aniline, que la pyridine dissout admirablement, on peut monter les préparations de suite au baume.

Sur des pièces (cerveau, foie et peau de cobaye) que j'ai données au laboratoire de M. Rémy, et qui ont été examinées par M. Pilliet, il a été noté : une bonne conservation des formes, ce qui est important pour le cerveau; les coupes sont faciles à faire et homogènes; après quatre jours de durcissement, on peut les mettre directement dans l'eau, où elles ne tournoient pas et ne se plissent pas.

Elles prennent aussi bien le picrocarmin que l'hématoxyline.

Pour la peau, les résultats sont très satisfaisants. Pour le foie, les résul-

tats sont un peu moins bons, de la graisse restant accumulée dans quelques espaces-portes, mais les cellules se colorent extrêmement bien et le réactif semble devoir être utile dans les recherches karyokinétiques.

Les résultats les plus remarquables sont obtenus avec le cerveau qui, débité en tranches minces après ce court laps de temps, montre les cellules de la substance grise très fortement colorées, et la substance blanche n'est pas effondrée, comme on aurait pu le craindre.

Procédé rapide de coloration à froid des bacilles tuberculeux dans les crachats. — Ce procédé est expéditif et ne demande pas le chauffage à la lampe du procédé classique. On se sert d'une solution concentrée, dans la pyridine pure, d'une couleur d'aniline, violet méthyle, fuchsine ou rubine. On en verse une goutte sur la préparation bien sèche et on ne laisse pas plus de quarante à soixante secondes en contact. On décolore ensuite à l'acide nitrique au tiers et l'on monte, comme d'habitude, après double coloration. Celle-ci peut s'obtenir de suite en additionnant la solution d'une certaine quantité d'éosine, de vésurine ou de bleu de méthylène, la pyridine dissolvant toutes les couleurs d'aniline.

Dans les préparations ainsi obtenues, les bacilles se montrent en couleur rouge ou violette presque noire, la coloration étant transparente comme les laques et non opaque, comme dans les procédés d'Erlich et de Fraenkel, ce qui rend le procédé moins bon pour les coupes. On peut, toutefois, obtenir cette opacité par une immersion successive dans l'ammoniaque diluée.

Les bacilles de la lèpre se sont également bien colorés ainsi, et les préparations paraissent plus durables qu'avec le procédé d'Erlich.

PYRROL.

Le pyrrol a été signalé pour la première fois par Runge. Ce savant l'a obtenu en soumettant à la distillation la liqueur acide provenant du traitement par l'acide sulfurique dilué des produits de la distillation sèche des matières animales; il est entraîné dans le récipient par la vapeur d'eau. Ainsi obtenu, c'est un corps huileux, volatil, possédant une odeur de rave fort désagréable, ayant la propriété de communiquer une coloration rouge purpurine au bois de sapin humecté d'acide chlorhydrique. En 1851, Anderson a retrouvé le même corps dans l'*huile d'os ;* il l'a isolé à l'état de pureté et en a établi la composition. Depuis cette époque, il a été étudié par plusieurs chimistes : Schwanert, Hesse, Limpricht, Schiff, Weidel et Ciamician, Chichester Bel et Lapper, Böttinger, Köttnitz, etc.

Le pyrrol prend naissance dans plusieurs circonstances :

1° Dans la distillation sèche des matières animales, notamment des os et de la houille ;

2° Dans la distillation du muciate d'ammonium, du saccharate d'ammonium ;

3° Dans l'action de la baryte, vers 150°, sur l'albumine ;

4° Dans la distillation sèche de la gélatine ;

5° Dans la distillation sèche de l'amidoglyoxylate de calcium ;

6° Lorsqu'on chauffe, au-dessus de 200°, l'acide glutamique, ou dans la distillation sèche du pyroglutamate de calcium ;

7° Dans la décomposition par la chaleur de l'acide carbopyrrolique ;

En présence de l'acide chlorhydrique, ce dédoublement s'opère vers 60°, mais le pyrrol formé se convertit aussitôt en *rouge de pyrrol ;*

8° On rencontre le pyrrol, en petite quantité, dans les produits de la putréfaction de la levure de bière; (O. Hesse.)

9° En faisant passer la diéthylamine à travers un tube chauffé au rouge ;

10° En faisant passer l'éthylallylamine sur de l'oxyde de plomb, maintenu à une température de 400-500°.

Propriétés chimiques et physiques. — Récemment préparé, le pyrrol est un liquide incolore, très réfringent, doué d'une odeur chloroformique, puis piquante. Il bout à 126-127° ; à 126°2, sous la pression de 0m7465 ; sa densité à 12°5 est égale à 0.9752.

Il se colore peu à peu à l'air et finit par brunir complètement ; mais, à la distillation, il peut être obtenu de nouveau sous forme d'un liquide incolore.

Il est légèrement soluble dans l'eau, insoluble dans les liqueurs alcalines; l'éther et l'alcool le dissolvent aisément.

Avec le bois de sapin, humecté d'acide chlorhydrique, ses vapeurs déterminent une coloration rose, qui passe peu à peu au rouge carmin ; cette réaction est caractéristique.

Il ne se dissout que lentement dans les acides étendus ; abandonnées à elles-mêmes, plus rapidement à chaud, ces solutions se colorent et donnent naissance à un précipité gélatineux tellement abondant, qu'on peut retourner le vase sans que le produit s'écoule. Dans cette réaction, il y a fixation d'eau, dégagement d'ammoniaque et formation de rouge de pyrrol.

Le pyrrol se comporte vis-à-vis de la plupart des réactifs comme un corps indifférent, ou se convertit en rouge de pyrrol.

Tandis que le sodium ne l'attaque que lentement, même à chaud, le potassium s'y dissout aisément avec élévation de température et dégagement gazeux, puis le liquide se prend en masse cristalline par le refroi-

dissement; il en résulte du pyrrol potassé que l'eau dédouble en pyrrol et en potasse.

Le chlorure ferrique colore la solution chlorhydrique du pyrrol d'abord en vert, puis en noir; il en est de même du bichromate de potasse qui donne finalement un précipité noir. L'acide nitrique le résinifie et fournit de l'acide oxalique.

Lorsqu'on attaque le pyrrol par une solution étendue d'hypochlorite de sodium, il y a élévation de température, coloration brune et séparation d'un peu de matière charbonneuse. Après un repos de vingt-quatre heures, si l'on distille dans la vapeur d'eau, il passe de l'ammoniaque et une huile plus lourde que l'eau, formée de pyrrol inattaqué et de pyrrols chlorés. Le résidu de la distillation est-il acidifié par l'acide sulfurique étendu et soumis à une nouvelle distillation avec la vapeur d'eau, il passe un corps huileux qui se solidifie dans le récipient et qui constitue le *pyrrol tétrachloré*, et il reste dans la cornue de l'acide dichloromaléique. L'hypochlorite de soude transforme donc le pyrrol en plusieurs produits, notamment en pyrrols chlorés, ammoniaque et acide dichloromaléique.

Les sels du pyrrol ne sont pas connus, sans doute à cause de l'instabilité de cette base sous l'influence des acides. La solution chlorhydrique donne avec le chlorure de platine un précipité noir, platinifère, au bout de quelques minutes.

La solution alcoolique précipite les sels de mercure et de cadmium.

Le *chloromercurate* est une poudre blanche cristalline, aisément soluble dans l'alcool.

Avec l'acide picrique, on obtient une combinaison qui se dépose en aiguilles rouges peu stables, car elles perdent leur base sous la cloche sulfurique.

Préparation. — On traite, à plusieurs reprises, par de l'eau acidulée, du goudron d'os distillé et on recueille ce qui passe ensuite de 98 à 130°; on soumet ce produit, dans une cornue de cuivre, à l'action de la potasse caustique, tant qu'il se dégage de l'ammoniaque. Lorsque le dégagement gazeux a cessé, on traite la masse par l'eau, on réunit les liquides huileux et on les distille dans la vapeur d'eau, de manière à recueillir à part ce qui passe entre 110 à 130°. En fractionnant cette dernière portion, on obtient :

1° Du toluène, bouillant à 111°, après purification par les acides qui résinifient les impuretés;

2° De l'éthylbenzine, qui bout à 134°;

3° Du pyrrol, qui est le produit le plus abondant.

Le pyrrol avait été purifié par Anderson au moyen de lavages à l'eau, qui

dissolvaient les bases pyridiques et aussi de notables quantités de pyrrol, ce qui explique le faible rendement obtenu par ce chimiste. La transformation en dérivé mercurique fournit toujours une certaine quantité de rouge de pyrrol. Il est préférable de passer par le dérivé potassé, comme moyen de purification.

A cet effet, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant et chauffé, on ajoute le produit et peu à peu du potassium. Après le refroidissement, on lave rapidement à l'éther sec le produit potassé; on décompose ensuite ce dernier par l'eau, ce qui met en liberté le pyrrol; on le distille dans la vapeur d'eau, on le sèche sur la potasse caustique et on le rectifie.

Dérivés du pyrrol. — Méthylpyrrol. — Le méthylpyrrol est un liquide incolore bouillant à 112-113°, ayant pour densité 0.9203 à la température de 10°.

Il prend naissance dans la distillation sèche du mucate de méthylamine. Il se forme en même temps un corps cristallin, fusible à 89-90°, le *diméthylcarbopyrrolamide*, ainsi qu'une petite quantité d'un composé qui paraît être le *triméthyldicarbopyrrolamide* (Bell Chichester).

On l'obtient plus aisément en chauffant en vase clos du pyrrol potassé avec l'iodure de méthyle. Au bout de quelque temps, il se manifeste une vive réaction; lorsque l'ébullition a cessé, on ouvre les tubes, on distille le tout avec de la vapeur d'eau, on épuise le liquide distillé avec de l'éther; celui-ci est évaporé, le résidu est desséché sur le chlorure de calcium et purifié par distillation.

Éthylpyrrol. — C'est un liquide incolore, bouillant à 131°, ayant pour densité 0.9042 à 10°, possédant une odeur qui rappelle celle de son générateur. Il est peu soluble dans l'eau froide et les acides étendus, facilement dans les acides azotique, chlorhydrique et acétique concentrés. Ses vapeurs colorent en rouge intense le bois de pin, imprégné d'acide chlorhydrique.

Il donne avec l'acide sulfurique une solution foncée, qui passe au noir intense par l'addition de bichromate de potassium.

Pour préparer ce dérivé, Liubawin traite le pyrrol potassé par un excès d'iodure d'éthyle. Après la réaction, on distille l'excès d'iodure et on soumet le résidu à la distillation fractionnée; mais ce procédé donne un produit difficilement pur.

Il est préférable de soumettre à la distillation sèche le mucate d'éthylamine, séché au préalable dans le vide.

Allylpyrrol. — L'allylpyrrol est un liquide incolore, qui brunit lentement à l'air; il possède une odeur allylique; il bout à 105°, sous une pression de 58 millimètres. Il n'est pas distillable sous la pression ordinaire.

Il est à peine soluble dans l'eau; mais il se dissout en rouge dans l'acide chlorhydrique, et la solution laisse déposer, par une addition d'eau, une matière amorphe analogue au rouge de pyrrol.

Phénylpyrrol. — Il cristallise en aiguilles nacrées, brillantes, à odeur camphrée. Tout d'abord incolore, il rougit à l'air; il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, etc.

Pyrrol tétrachloré. — Le pyrrol tétrachloré cristallise en lamelles fusibles à 110°, mais en se décomposant. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther; il est très volatil et son odeur rappelle celle du tribromophénol. C'est un corps peu stable, car il se décompose spontanément en donnant une masse noire carbonatée.

L'acide sulfurique le dissout avec une coloration rouge brun; l'addition de quelques gouttes d'eau fait naître une coloration violette, qui vire au vert avec une plus grande quantité d'eau.

Il n'est attaqué par la poudre de zinc qu'en présence de la potasse au maximum de concentration : il se dégage de l'ammoniaque. En distillant ensuite le produit avec la vapeur d'eau, il passe un liquide huileux, qui possède les caractères du pyrrol, tout en contenant encore du chlore. Ce produit chloré est instable, car il se décompose complètement à chaud, avec dégagement d'acide chlorhydrique.

Pour l'obtenir, on attaque par la poudre de zinc et l'acide acétique le perchlorure de pyrrocolle perchloré; il se dégage de l'acide carbonique et il passe à la distillation, avec la vapeur d'eau, une substance volatile, qui se solidifie sous forme d'une masse blanche, cristalline, qu'on purifie par cristallisation dans la ligroïne bouillante : c'est le pyrrol perchloré.

On le prépare synthétiquement en chauffant pendant huit heures, à 160°, 3 parties d'imide dichloromaléique avec 12 parties de perchlorure de phosphore; en versant le produit dans l'eau, on obtient par distillation à la vapeur une huile lourde, à odeur piquante; on épuise par l'éther, on réduit le corps obtenu par l'acide acétique et la poudre de zinc; en distillant alors dans un courant de vapeur d'eau, il passe une huile qui ne tarde pas à se solidifier dans le récipient et qu'on purifie par cristallisation dans la ligroïne; ce produit est identique avec celui qu'on obtient en prenant le pyrrocolle pour point de départ.

PYRROLINE.

La pyrroline résulte de la fixation de deux équivalents d'hydrogène sur le pyrrol. C'est un liquide fortement alcalin, très soluble dans l'eau, doué

d'une odeur ammoniacale; elle bout à 90-91° sous la pression normale; elle attire l'acide carbonique de l'air pour former un carbonate déliquescent. Traitée par le chloroforme et la potasse, elle donne la réaction des carbylamines. Si, à une dissolution de pyrroline dans l'acide sulfurique faible, l'on ajoute une quantité calculée de nitrite de potassium, si l'on fait bouillir tant qu'il se dégage de l'acide azoteux et si l'on épuise par l'éther, on obtient à l'évaporation un liquide huileux, jaunâtre, qui se prend, après distillation dans le vide, en aiguilles incolores, très solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, possédant une odeur aromatique, et qui constitue la nitrosopyrroline.

Lorsqu'on chauffe à 240-250° avec du phosphore rouge et de l'acide iodhydrique de la pyrroline, on obtient une hydropyrroline.

La pyrroline forme des sels avec les acides.

Le *chlorhydrate* se prépare en faisant passer un courant de gaz chlorhydrique dans une solution éthérée de pyrroline.

Le *chloroplatinate* est en cristaux orangés tricliniques assez solubles dans l'eau bouillante.

L'*iodhydrate* cristallise en prismes ou en aiguilles.

Préparation. — On chauffe doucement, au réfrigérant ascendant, 20 grammes de pyrrol, 400 grammes d'acide acétique (D. = 1.06) et 20 grammes de poudre de zinc; après huit heures de chauffe, on ajoute encore 20 grammes de zinc; puis, au bout de huit heures, encore 10 grammes.

Lorsqu'il ne se dégage plus d'hydrogène, on distille dans le vide, au bain-marie, le produit ainsi obtenu; il passe du pyrrol inaltéré, qu'on peut séparer en saturant par la potasse et en épuisant par l'éther. Le résidu de la distillation est dissous dans l'eau, on sépare le zinc et on ajoute de l'acide chlorhydrique, ce qui détermine la formation d'un précipité blanchâtre, que la chaleur résinifie et qu'on rejette. Le liquide filtré, débarrassé du zinc par l'acide sulfhydrique, est évaporé à sec, en présence de l'acide chlorhydrique; le résidu de l'opération, rendu alcalin par la potasse, est distillé dans un courant de vapeur d'eau. On reprend le produit distillé par l'acide chlorhydrique, on évapore à sec et on distille le résidu avec la potasse concentrée; les premières portions qui passent sont séchées sur la potasse fondue et distillées une dernière fois.

QUÉBRACHAMINE.

La québrachamine n'a été rencontrée que dans un seul échantillon de quebracho; elle cristallise en longues lamelles nacrées, fusibles à 142°, solubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine; à saveur très amère. Elle se dissout dans SO^4H^2 avec une couleur bleuâtre qui devient

intense par l'addition d'acide molybdique ou de bichromate de potassium. La solution chlorhydrique étendue donne par l'ammoniaque ou la soude un précipité floconneux blanc. Le chlorhydrate est amorphe.

Préparation. — Elle se rencontre dans les eaux mères alcooliques de l'aspidospermine. Le résidu de ces eaux mères est redissous dans l'alcool bouillant, puis additionné d'eau chaude. Par le refroidissement, la base se dépose.

QUÉBRACHINE.

La québrachine a été isolée par Hesse. Cet alcaloïde se présente en aiguilles déliées, jaunissant à la longue à la lumière. Elle est peu soluble dans l'alcool froid, l'éther, la ligroïne; soluble dans le chloroforme et dans l'alcool bouillant, à peu près insoluble dans l'eau. Pouvoir rotatoire de sa solution alcoolique ($p=2$; $t=15°$), $[\alpha]^{D} = +62°.5$; dans le chloroforme = 18°6. Ses cristaux sont anhydres et fondent à 214-216°. Sa solution dans l'alcool concentré, d'abord incolore, devient peu à peu bleue : cette coloration devient intense par l'addition de peroxyde de plomb, d'acide molybdique ou de bichromate; l'acide perchlorique produit une coloration jaune. Les alcalis et carbonates alcalins donnent dans la solution acétique un précipité floconneux, devenant cristallin; il en est de même du sulfocyanate de potassium. La base même possède une réaction alcaline et une saveur amère. Elle se distingue des autres bases de quebracho par la cristallisation de ses sels.

Elle forme des sels en s'unissant aux acides. Hesse a étudié les suivants :

Le *chlorhydrate*, peu soluble dans l'eau froide et dans l'alcool, cristallise en aiguilles aplaties ou en tables hexagonales anhydres. La solution de ce sel est précipitée par le chlorure d'or et par le sublimé.

Le *chloroplatinate* est un précipité jaune, amorphe. On l'obtient en précipitant le chlorhydrate par le chlorure de platine.

Le *citrate* cristallise en petites aiguilles mamelonnées très difficilement, solubles dans l'eau froide et dans l'alcool, solubles dans l'eau bouillante.

L'*oxalate* se présente en petites aiguilles rayonnées, très peu solubles dans l'alcool et même dans l'eau bouillante.

Le *sulfate* cristallise en cubes ou en prismes courts, peu solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Le *tartrate* est en tables nacrées, solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

Extraction. — La quebrachine est séparée dans la préparation de l'aspidospermine. Son chlorhydrate étant peu soluble cristallise, tandis que celui d'aspidospermine reste dissous.

Le chlorhydrate de quebrachine est purifié par recristallisation en le dissolvant dans le moins possible d'eau bouillante et en laissant refroidir la solution. On le précipite par la soude, on sépare la base et on la dissout dans l'alcool.

Action physiologique. — L'étude physiologique des alcaloïdes du quebracho n'a pas été faite séparément pour chacun d'eux. Penzoldt, Huchard et Mariasi y Larion ont fait des expériences avec l'extrait au point de vue physiologique et thérapeutique.

Voici les résultats obtenus :

Au point de vue physiologique. — Absorption rapide, élimination lente. Lourdeur de la tête, céphalalgie, obscurité de la vue et tendance au vertige par de fortes doses; rien d'observable pour les doses modérées. Diminution du nombre des pulsations et des mouvements respiratoires. Augmentation en force des contractions cardiaques. Goût amer, semblable à celui de la quinine ; sensation de chaleur à l'estomac, et quelquefois diarrhée ; sensation de brûlure dans l'urèthre pendant l'émission des urines, qui semblent rougeâtres.

Au point de vue thérapeutique, Mariasi y Larion considère l'extrait de quebracho comme le prototype des antidyspnéiques. Il l'a employé chez quarante malades atteints de dyspnées diverses par leur origine. Il tire de ses expériences les conclusions suivantes :

Le quebracho blanc est un médicament dont le premier effet consiste en une diminution du nombre des mouvements respiratoires et des battements cardiaques.

Son action paraît porter spécialement sur le cœur, dont il tonifie et régularise les contractions soit directement, soit par l'intermédiaire du système nerveux.

Cette action est évidente et elle se fait sentir immédiatement après l'administration du quebracho.

Le quebracho blanc peut être considéré comme le seul agent dont les propriétés antidyspnéiques essentielles soient manifestes; il combat l'état de dyspnée sans l'action auxiliaire d'aucun autre médicament.

Mode d'administration, formules. — Le quebracho peut être administré sous forme de sirop, de teinture ou d'extrait à des doses variant de 50 centigrammes à 4 grammes pour l'extrait et la teinture.

Potion.

Teinture ou extrait de quebracho. .	2 à 4 grammes.
Eau	150 —
Sirop simple	30 —

En 4 doses, à deux heures d'intervalle.

Potion.

Teinture de quebracho	4 grammes.
Teinture de Lobelie.	1 gramme.
Sirop d'écorces d'oranges amères . .	40 grammes.
Eau	160 —

Une cuillerée à soupe toutes les heures.

QUINALDINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La quinaldine, qui est une méthylquinoléine, constitue un liquide incolore, bouillant à 238-239°, peu soluble dans l'eau froide, plus soluble dans l'eau chaude. L'acide azotique fumant la transforme à froid en un mélange de deux dérivés nitrés.

L'iodure d'éthyle s'unit facilement à la quinaldine en donnant un iodéthylate, cristallisable en longues aiguilles jaune paille.

L'anhydride phtalique s'unit aussi facilement avec la quinaldine, lorsqu'on chauffe un mélange de ces deux corps à 235-240° avec un peu de chlorure de zinc. On obtient ainsi le jaune de quinaldine, qui cristallise en fines aiguilles.

La quinaldine traitée par l'étain et l'acide chlorhydrique donne la tétrahydroquinaldine, liquide incolore, difficilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, la benzine.

La quinaldine forme avec les acides des sels bien cristallisés.

L'*acétate*, l'*azotate* et le *chlorhydrate* cristallisent parfaitement; ils sont solubles dans l'eau.

Le *bichromate* se présente en longues aiguilles orangées.

L'*iodométhylate* cristallise en longues aiguilles jaunes, solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther.

Le *picrate* dans l'alcool bouillant dépose par refroidissement en cristaux jaune clair.

Préparation. — On fait un mélange de 30 parties de glycol, 14 parties d'aniline, 14 parties de nitrobenzine et 38 parties d'acide sulfurique concentré; on chauffe graduellement; vers 180°, il s'établit une vive réaction; on cesse de chauffer, et, une fois la réaction calmée, on maintient le mélange en ébullition pendant six heures environ. On reprend par l'eau le produit brut et on y fait passer un courant de vapeur d'eau pour enlever la nitrobenzine. On sursature par une lessive concentrée de soude, on entraîne la base dans un courant de vapeur d'eau et on l'extrait finalement au moyen de l'éther.

On arrive plus facilement au même but en chauffant un mélange formé de 40 parties d'aniline, 80 parties de paraldéhyde, 45 parties de nitrobenzine, 100 parties d'acide sulfurique concentré.

On peut plus simplement encore chauffer au bain-marie, pendant quelques heures, un mélange formé de 3 parties de paraldéhyde, 2 parties d'aniline et 4 parties d'acide chlorhydrique.

Dans cette réaction, il se forme, sans doute, d'abord de l'alcool, car ce corps donne de la quinaldine lorsqu'on le chauffe avec de l'aniline et de l'acide chlorhydrique. Quant à l'hydrogène, il ne se dégage pas : il fournit des produits secondaires, dérivant par réduction de la base formée en premier lieu.

On observe encore la formation de la quinaldine lorsqu'on remplace l'aldéhyde par des dérivés qui peuvent en fournir, comme le glycol, l'acétal, l'acide lactique.

QUINAMICINE.

La quinamicine est une poudre blanche amorphe qui fond à une température comprise entre 95 et 102° c. ; elle est faiblement dextrogyre, très soluble dans l'éther et dans l'acide sulfurique dilué ; de ce dernier dissolvant, elle est précipitée en jaune par les bichlorures d'or et de platine. Elle est précipitée de ses dissolutions par l'ammoniaque en flocons cristallins.

Lorsqu'on chauffe la quinamicine à 120-130° avec de l'acide sulfurique, le produit se colore en brun et devient insoluble dans l'eau. Cette masse traitée par l'acétate de baryum et l'acide acétique laisse dissoudre une nouvelle base, la protoquinamicine.

C'est une base forte neutralisant bien les acides ; elle est précipitée de ses sels par les alcalis libres, les carbonates et les bicarbonates alcalins.

Le *chlorhydrate* se dépose en prismes de sa solution acide ; la solution neutre abandonne par l'évaporation un résidu amorphe.

La solution aqueuse du chlorhydrate précipite en blanc par le salicylate et l'oxalate d'ammoniaque, l'iodure et le bromure de potassium, ainsi que le chlorure de sodium. Les acides agissent de même.

Le *chloraurate* est un précipité floconneux jaune.

Le *chloroplatinate* est un précipité jaune, amorphe.

Préparation. — On évapore à 60-80° une solution alcoolique à poids moléculaires égaux de quinamine et d'acide sulfurique, et on maintient quelques minutes à 100° le résidu d'évaporation.

Par addition de quelques gouttes de glycérine, on a un rendement supérieur.

On considère l'opération comme terminée quand on ne peut plus constater la présence de la quinamine dans le résidu.

On reprend alors le résidu par l'eau froide et on ajoute du bicarbonate de soude à la solution : la quinamicine précipite. On lave le précipité à l'eau froide, on le dissout dans l'acide acétique et on précipite une seconde fois la quinamicine par le bicarbonate. On recommence la même opération et on considère le précipité comme pur quand, en solution chlorhydrique, il donne avec le chlorure d'or un précipité jaune floconneux, qui reste inaltéré pendant plusieurs heures.

Finalement, on précipite la quinamicine de sa solution acétique par l'ammoniaque : elle se sépare en flocons bruns qui deviennent rapidement cristallins.

QUINAMIDINE.

Cette base est isomère avec la quinamine; elle se dépose de sa solution alcoolique en aiguilles blanches groupées en choux-fleurs. Elle est très soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther et le chloroforme.

La quinamidine dissoute dans l'éther forme, par évaporation, de petits cristaux lenticulaires.

Elle fond à 93° en une masse presque incolore. D'après les analyses de Hesse, elle ne paraît pas contenir de l'eau de cristallisation.

Elle se dissout avec une couleur jaune safran dans les acides sulfurique et chlorhydrique concentrés. Cette dernière solution devient brune à chaud, et si on la verse alors dans beaucoup d'eau elle prend une couleur rose avec une fluorescence verte. Comme son isomère la quinamine, elle possède la propriété de donner en solution chlorhydrique un précipité rouge pourpre avec le chlorure d'or; mais elle diffère nettement de la quinamine en ce qu'elle n'est point susceptible de donner d'apoquinamine par action de l'acide chlorhydrique concentré.

Les alcalis caustiques la précipitent complètement de ses solutions; l'ammoniaque et les carbonates alcalins, incomplètement.

La quinamidine se dissout dans l'acide acétique anhydre

C'est une base très énergique à réaction alcaline donnant, avec les acides, des sels qui cristallisent parfois en beaux cristaux.

Le *bromhydrate* cristallise en prismes durs, incolores, solubles dans l'eau.

Le *chlorhydrate* se présente en cristaux prismatiques, incolores, peu solubles dans l'eau et insolubles dans une solution de chlorure de sodium.

Le *chloroplatinate* est un précipité floconneux, jaune clair, devenant rouge par la dessiccation.

L'*oxalate* cristallise dans l'eau bouillante en lamelles rhombiques.

Préparation. — Le procédé qui semble donner les meilleurs résultats est le suivant : on chauffe 4 parties de quinamine, avec 2 parties d'acide tartrique et 18 parties d'eau, en tube scellé, pendant deux heures à 130°. On mélange ensuite le contenu encore chaud du tube avec une solution saturée de chlorure de sodium jusqu'à ce qu'il se produise un trouble permanent. On attend peu de temps et le chlorhydrate de quinamidine se sépare en cristaux incolores mélangés de tartrate de soude. On sépare par filtration ces cristaux de la liqueur qui retient en solution un peu de quinamidine et de quinamicine, en quantité du reste négligeable.

Les cristaux séparés sont dissous dans l'eau chaude et l'alcaloïde est précipité par la soude. On fait dissoudre le précipité dans une petite quantité d'alcool : la quinamidine cristallise peu à peu dans ce dissolvant en petites aiguilles qui se réunissent en masses mamelonnées.

QUINAMINE.

Elle a été découverte par Hesse en 1872, dans l'écorce du *C. succirubra* récolté à Darjeeling, et postérieurement dans toutes les écorces de la même espèce qui proviennent des Indes britanniques et de Java, dans le quinquina rouge de Mutis et dans les écorces des *C. nitida*, *erythrantha*, *erythroderma*, *rosulenta*, *calisaya var.* Schubkrafft et *calisaya* connues dans le commerce anglais sous la désignation d'écorces de Para.

Elle existe en réalité dans tous les quinquinas. Celui qui en renferme le plus est le *Cinchona succirubra*.

Propriétés chimiques et physiques. — La quinamine cristallise en longs prismes par refroidissement et évaporation de sa solution dans l'alcool absolu.

Soumise à l'action d'une chaleur obtenue avec rapidité, elle fond à 172°.

A 16°, elle est soluble dans 1,516 parties d'eau, 100 parties d'alcool et 48 parties d'éther ; elle est très soluble dans l'alcool fort et dans l'éther bouillant, ainsi que dans la benzine bouillante et le pétrole.

Elle est dextrogyre. Son pouvoir rotatoire varie avec le dissolvant et avec la concentration des solutions.

Elle est vivement attaquée dans les milieux oxydants.

Son chlorhydrate donne, avec le chlorure d'or, un précipité jaune blanchâtre, amorphe, qui devient rapidement rougeâtre en abandonnant de l'or libre; en même temps, la solution se colore en rouge.

A 80°, la quinamine se dissout peu à peu dans l'iodure dithyle. Par évaporation, il reste un résidu amorphe soluble, bien que difficilement, dans l'eau bouillante. Par refroidissement, il cristallise de l'iodhydrate de quinamine. Dans certaines conditions, l'iodhydrate abandonne l'alcaloïde avec la propriété de cristalliser en prismes tétragones à quatre pans. L'alcaloïde perd cette propriété quand on le fait cristalliser une ou deux fois dans l'alcool étendu et bouillant.

Quand on chauffe à 60-80°, pendant plusieurs heures, de la quinamine et de l'anhydride acétique, il se forme non pas de l'acétylquinamine, mais de l'acétylapoquinamine.

La quinamine est facilement altérée par les acides.

Quand on fait bouillir trois minutes 1 partie d'alcaloïde et 20 parties d'acide, il est transformé en apoquinamine.

Une ébullition prolongée donne une substance brune très difficilement soluble dans l'acide chlorhydrique.

En tubes scellés, à 140°, avec de l'acide saturé à — 17°, la chauffe étant maintenue quelques heures, il se forme une masse analogue à du caoutchouc, à peu près insoluble dans les acides et les dissolvants ordinaires.

Il ne se forme ni chlorure de méthyle, ni substance faisant pression dans les tubes.

A température ordinaire, une solution de 1 partie de quinamine dans 10 parties d'acide chlorhydrique à 13 p. c. reste d'abord incolore, au bout de peu de temps, devient jaune, et, au bout de douze heures, rouge.

La solution se trouble alors et dépose, pendant plusieurs jours, une huile rouge et des prismes incolores. L'huile elle-même se transforme presque totalement en prismes incolores et une petite quantité de matière rouge se sépare. Les cristaux prismatiques sont du chlorhydrate de quinamidine.

Quand on chauffe à 130°, en tubes scellés, 1 équivalent de l'alcaloïde dans 5 fois son poids d'eau contenant 1 à 4 équivalents d'acide chlorhydrique, il se forme de la quinamidine, accompagnée d'un produit secondaire : la quinamicine.

Avec 1 molécule de quinamine et 1 d'acide chlorhydrique, la réaction exige six heures.

Quand on fait longtemps bouillir, dans un appareil à reflux, de la quinamine en solution dans de l'acide sulfurique à 1 p. c., il se forme de la quinamidine.

Une ébullition de trois minutes d'un mélange de 1 partie de quinamine avec 10 parties d'acide étendu (1 partie acide et 3 parties d'eau) transforme la quinamine en apoquinamine.

Le sulfate de quinamine sec, chauffé à 100°, donne de la quinamine et à 120-130°, de la protochinamine.

Elle ne se combine pas au phénol.

Oudemans a donné pour ce corps la propriété caractéristique suivante :

Quand on prépare une solution de cette base dans l'acide sulfurique en excès et qu'on fait avec ce liquide des traits sur un papier, le papier étant ensuite exposé à des vapeurs d'hypochloride, il se développe une coloration olivâtre qui, à l'air, devient azur et même bleu sombre ; au contact de l'eau, la teinte devient rouge rosé.

Hesse considère la quinamine comme une base monacide donnant des sels neutres par combinaison avec un équivalent d'acide monobasique et des sels acides ; ces derniers sont amorphes et très altérables.

L'*azotate* forme des cristaux monocliniques solubles à 15° dans 16 parties 53 d'eau.

Le *bromhydrate* cristallise en beaux prismes incolores, assez solubles dans l'eau et plus solubles dans l'alcool.

Le *chlorate* se présente sous forme de cristaux rhombiques.

Le *chlorhydrate* est en prismes durs qui se dissolvent facilement dans l'eau froide et un peu moins dans l'acide chlorhydrique étendu.

L'*oxalate* cristallise en aiguilles dures, incolores.

Préparation. — On peut extraire la quinamine des eaux mères de la préparation du sulfate de quinine.

On sépare d'abord les alcaloïdes précipitables par le tartrate de potasse et de soude, puis on précipite par l'ammoniaque ceux qui restent en dissolution, et on les traite par l'éther, ce qui élimine la cinchonine, à peu près insoluble dans ce dissolvant. On transforme les alcaloïdes en acétates et la liqueur bien neutre est additionnée à chaud d'une solution de sulfocyanate de potasse jusqu'à ce qu'après refroidissement on ne puisse plus constater la présence de cinchonine en solution. A partir de ce moment, la quinidine précipite accompagnée de matière colorante. La liqueur limpide est alors traitée par une solution de soude, et le précipité obtenu est dissous dans la quantité strictement nécessaire d'alcool à 80° bouillant. La quinamine cristallise pendant le refroidissement ; elle est complètement purifiée et décolorée au moyen du noir et par recristallisation.

Le procédé suivant est employé pour retirer la quinamine des écorces :

On dissout, dans l'acide sulfurique étendu, les bases brutes ; on neutralise par l'ammoniaque et on précipite la quinine et la cinchonidine par le sel de Seignette. La liqueur filtrée, sursaturée par l'ammoniaque et agitée avec l'éther, cède la quinamine, la paricine et les bases amorphes.

La solution éthérée, évaporée lentement, fournit d'abord des cristaux de quinine et de cinchonine, puis une masse visqueuse que l'on dissout dans l'acide chlorhydrique et que l'on précipite par le chlorure de platine. La liqueur filtrée, débarrassée de platine par l'hydrogène sulfuré, laisse déposer la quinamine par addition d'ammoniaque.

QUINICINE.

Pasteur a donné le nom de quinicine à un alcaloïde qui n'existe pas dans les écorces de quinquina. Il a découvert cette base en 1853.

Howard l'a retirée, en 1871, de certaines écorces de quinquina. Ce fait, selon Pasteur, s'explique facilement : la quinicine se formant quand on chauffe à haute température des solutions acides de quinine et de quinidine, ou sous l'influence de la lumière, il en résulte que cette base doit exister en certaine quantité dans les écorces qui ont été soumises à l'action de la lumière.

Pour Chastaing, la transformation de la quinine en quinicine, sous l'influence de la lumière, quand cet agent agit sur les solutions de quinine, est effectuée par les radiations les plus réfrangibles.

Propriétés chimiques et physiques. — La quinicine se présente sous la forme d'une masse résineuse, jaunâtre, qui finit par se solidifier après avoir été abandonnée pendant longtemps sur l'acide sulfurique. Solidifiée, elle est amorphe. Séchée à 62°, elle a exactement la composition de la quinine ; elle n'en diffère ni par perte ni par fixation d'eau ; elle fond vers 60° en brunissant et devient rouge à 130°.

Sa saveur est très amère.

Elle est presque insoluble dans l'eau froide; légèrement soluble dans l'eau chaude. L'acétone, l'alcool, l'éther, le chloroforme la dissolvent très facilement.

Elle dévie à droite le plan de polarisation de la lumière ; elle est isomère avec la quinine et la quinidine.

Avec le chlore et l'ammoniaque, elle donne la réaction de la quinine, mais les hypochlorites la précipitent en blanc. Sa solution sulfurique est jaune et non fluorescente.

Abandonnée à l'air, elle absorbe l'acide carbonique. A froid, elle chasse l'ammoniaque de ses dissolutions. Toutefois, quand on ajoute de l'ammoniaque à un sel de quinicine, cette base précipite, mais ne tarde pas à se dissoudre de nouveau.

L'acide azotique colore en vert le sulfate de quinicine.

Formation. — La quinicine se forme :

Par action de la chaleur sur les solutions acides de sulfate de quinine ;

Par cette même action sur les solutions acides de sulfate de quinidine ;

Par fusion du bisulfate de quinidine ;

En chauffant de la quinine ou de la quinidine à 180-210° avec de la glycérine ;

Par action de la lumière sur la solution de sulfate de quinine et d'autres sels de quinine.

Préparation. — On l'obtient en ajoutant un peu d'eau et d'acide sulfurique à du sulfate de quinine ou de quinidine et en chauffant le tout à 130° pendant trois ou quatre heures dans un vase ouvert.

Le sel reste fondu après l'expulsion de toute l'eau, et la masse est transformée totalement en sulfate de quinicine souillé par un peu de matière colorante.

La base est isolée à l'aide d'un des procédés dont on se sert pour extraire les alcaloïdes. (Pasteur.)

On fond les bisulfates de quinine ou de quinidine, on dissout la masse dans un peu d'eau, on neutralise la liqueur par l'ammoniaque ; on laisse cristalliser pendant quelques jours. Le sel qui se dépose dans cette liqueur neutre est purifié par des cristallisations dans le chloroforme.

On peut aussi opérer la purification en profitant de la facile solubilité de son oxalate dans l'alcool à 97°. Les sels purs obtenus, traités par la soude et agités avec de l'éther, lui cèdent la quinicine qu'on isole par distillation de l'éther.

L'emploi de la lumière ne saurait être indiqué comme procédé de préparation de la quinicine ; car si, d'un côté, la transformation commence assez vite, de l'autre, il est à remarquer qu'elle se ralentit ensuite beaucoup et que même, après une très longue période de temps, la transformation de la quinine n'est que partielle.

QUINIDINE.

L'histoire de la découverte de cette base ayant donné lieu à de nombreuses controverses, il est utile, dit Chastaing, de lui consacrer quelques mots.

Henry et Delondre, après avoir, en 1833, décrit sous le nom de quinidine un alcaloïde identique à celui que devait étudier Pasteur en 1853, eurent des doutes sur les résultats par eux annoncés et, en 1834, révoquèrent leur découverte de l'année précédente. Ils confondirent alors les cristaux hydratés de quinidine avec l'hydrate de quinine cristallisé. Hesse croit que Henry et Delondre eurent entre les mains des cristaux de cinchonidine. Pas-

teur et de Vry ne sont point de cette opinion; de plus, les cristaux obtenus et décrits en 1833 étaient efflorescents, caractère de la quinidine inapplicable à la cinchonidine, dont les cristaux sont anhydres. Après dessiccation, l'analyse élémentaire assigne aux composés obtenus par Henry et Delondre la composition de la quinine; de plus, l'insolubilité de l'iodhydrate de cette base ne permet pas de croire à la quinine.

Quant aux différences des pouvoirs rotatoires donnés par Pasteur et par Hesse, elles s'expliquent simplement en remarquant que les chiffres de Pasteur sont applicables au jaune moyen $[\alpha]^j$; ceux de Hesse étant rapportés à la raie D.

Winckler et Van Heijningen indiquèrent sa présence dans différentes espèces de quinquina, mais l'alcaloïde de Winckler était en réalité de la *cinchonidine*.

Il existe notamment, d'après Hesse, dans les *C. pitayensis*, *C. amygdalifolia*, et surtout dans le *C. calisaya* cultivé à Java, qui en contient plus de 3 p. c.

Synonymie. — Cet isomère de la quinine a été désigné sous le nom de *quinidine* par Henry et Delondre et par Pasteur.

Van Heijningen, l'ayant retirée de la quinoïdine, la nomma *quinine* β; Hlasiwetz, l'ayant trouvée dans une cinchonine du commerce, la désigna sous le nom de *cinchotine*.

Kerner, en 1862, examinant la quinidine commerciale, trouva que c'était un mélange de 3 corps : la *quinidine* α, la *quinidine* β et la *quinidine* γ; ce dernier corps est simplement de la quinine hydratée.

La *quinidine* de Winckler n'est que de la *cinchonidine*.

Enfin Hesse a donné aussi le nom de *quinidine* à la *cinchonidine* et a nommé *conquinine* la quinidine vraie.

De cette profusion de noms donnés à une même substance, résultent de nombreuses confusions. Nous ferons remarquer qu'actuellement encore on donne, en Allemagne, le nom de quinidine à l'alcaloïde de Winckler, et celui de conquinine à la quinidine; cependant, la désignation de Winckler tend à disparaître, tandis que le mot conquinine est assez régulièrement employé.

De toutes ces désignations, celle de quinidine est incontestablement celle qu'il convient de maintenir, car elle écarte toute cause d'erreur.

Propriétés chimiques et physiques. — La quinidine possède une composition élémentaire identique à celle de la quinine, dont elle est nettement différenciée par un ensemble de propriétés chimiques et physiques qui ne permettent point de la confondre avec cette dernière base.

L'étude de ses caractères a été faite par plusieurs savants. Ils donnent des descriptions qui présentent des différences plus ou moins marquées et qui se rapprochent plus ou moins de la vérité, selon qu'ils ont examiné un produit atteignant un plus ou moins grand degré de pureté. Aussi est-on en droit de supposer que toutes les recherches poursuivies sur cet alcaloïde n'ont pas été faites sur une seule et même substance.

D'après Winckler, la quinidine affecte quelquefois la forme d'une poudre écailleuse qui présente au microscope l'aspect de tables rhomboïdales microscopiques.

Dans l'alcool, elle cristallise en prismes incolores, striés, dont les angles sont 86° et 94°, et sont terminés par des biseaux de 114°30′.

D'après Bussy et Guibourt, elle se sépare de ses solutions hydroalcooliques sous la forme de cristaux orthorhombiques. Les formes principales qui ont été observées sont : l'octaèdre rectangulaire, l'octaèdre rhomboïdal, le prisme droit rectangulaire plus allongé et terminé par un biseau, le prisme droit rhomboïdal. Ces cristaux paraissent anhydres.

Soumise à l'action de la chaleur, elle fond pour certains chimistes à 160° et, pour d'autres, à 168°. Suivant les uns, elle se prend par le refroidissement en une masse résinoïde; suivant d'autres, elle cristallise. A 175°, elle fond en un liquide jaunâtre, sans dégager d'eau. Au delà de cette température, elle se décompose et s'enflamme.

La quinidine est soluble à 10° dans 25 parties d'éther, à 20° dans 22 parties du même liquide; à 20° dans 26 parties d'alcool, à 80° et dans très peu d'alcool bouillant; à 15° dans 2,000 parties d'eau et à l'ébullition, dans 750 parties. Pour quelques savants, elle se dissout facilement dans le chloroforme; pour quelques autres, elle est très peu soluble dans ce liquide. L'éther de pétrole la dissout à peine.

La quinidine est fortement dextrogyre, ce qui la différencie nettement de la quinine.

Avec le chlore et l'ammoniaque, elle donne la même réaction verte que la quinine.

La chaleur transforme la quinidine de même que la quinine en quinicine.

Les solutions sulfuriques de quinidine possèdent une fluorescence bleue.

Lorsqu'on chauffe à 140-150° pendant huit à dix heures 1 partie de sulfate de quinidine et 6 parties d'acide chlorhydrique de densité égale 1.25, il se forme de l'éther méthylchlorhydrique et de l'apoquinidine qui est une base pulvérulente amorphe, polarisant la lumière à droite et ne donnant pas de solutions fluorescentes. Si on fait réagir en tube à 140-150° pendant six heures de l'acide chlorhydrique saturé à — 17° sur cette base, on obtient

l'hydrochloroapoquinidine à l'état de chlorhydrate. Pour séparer l'hydrochloroapoquinine, après refroidissement du tube scellé, on le brise et on additionne le contenu d'un peu d'eau, ce qui amène la précipitation du chlorhydrate peu soluble dans l'eau ou l'acide chlorhydrique moyennement étendu. Le chlorhydrate est ensuite décomposé par l'ammoniaque.

Quand on fait réagir l'éther méthyliodhydrique sur la quinidine et qu'on chauffe les deux substances dans un appareil à reflux, il se forme de l'iodure de méthylquinidine. Cet iodure, qui est en aiguilles brillantes, se combine à l'iode pour donner du biodure d'iodure de méthylquinidine.

En faisant réagir l'éther éthyliodhydrique sur la quinidine, on obtient facilement de l'iodure d'éthylquinidine. On chauffe les deux substances dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant. Quand la réaction est terminée, on ajoute de l'eau et on chasse par la chaleur l'éther iodhydrique employé en excès. On reprend le résidu par l'alcool étendu au sein duquel on le fait cristalliser. Il se forme des aiguilles longues et soyeuses d'iodure d'éthylquinidine. Ces cristaux traités par l'oxyde d'argent et l'eau donnent une solution alcaline d'hydrate d'oxyde d'éthylquinidine.

Lorsqu'on fait réagir à 60-80° l'anhydride acétique sur la quinidine, on obtient l'acétylquinidine, base amorphe assez facilement soluble dans l'éther.

La quinidine avec l'acide sulfurique et une température de 100° se transforme en quinicine.

On obtient le même résultat en chauffant avec de la glycérine à 180°.

Forst et Bœhringer, en oxydant la quinidine au moyen du permanganate de potasse, ont obtenu de l'hydroquinidine; il se forme en même temps de l'acide formique et une nouvelle base, la quiténidine, qui cristallise en prismes, se ramollit à 240°, fond à 246° en se décomposant, est soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'eau froide et insoluble dans l'alcool froid. Les alcalis et les acides la dissolvent facilement. En solution dans l'acide sulfurique, elle présente une belle fluorescence bleue qui disparaît par addition d'acide chlorhydrique.

La quinidine se combine aux acides pour former des sels. Ces derniers ont été principalement étudiés par Pasteur, de Vry, Hesse, Forst, Stenhouse et Van der Burgh. Elle donne comme la quinine des sels neutres et des sels acides, qui sont en réalité, comme les sels de quinine, des sels basiques et des sels neutres.

L'*acétate* est un sel fort soluble, difficilement cristallisable. Il se sépare cependant à la longue, de sa solution devenue sirupeuse, en beaux cristaux transparents d'après Van Heijningen, tandis que d'après Hesse il est incristallisable.

L'*azotate* se présente en gros cristaux à éclat vitreux ou en prismes courts anhydres et solubles dans 85 parties d'eau à 15°.

Le *chlorhydrate basique* est en longs prismes transparents, soyeux, solubles dans l'alcool et dans l'eau bouillante, peu solubles dans l'éther.

Le *chlorhydrate neutre* cristallise en prismes très solubles dans l'alcool, difficilement solubles dans l'eau, l'acide chlorhydrique et le chloroforme.

L'*iodhydrate* basique a l'aspect pulvérulent cristallin.

L'*iodhydrate* neutre est cristallisé en prismes brillants et jaunes d'or.

Le *sulfate basique* cristallise en prismes assez solubles dans l'alcool, à peine solubles dans l'éther, solubles à 10° dans 108 parties d'eau (Hesse), à 15° dans 98 à 100 parties d'eau.

Il est très soluble dans le chloroforme.

Ce sel se trouve dans le commerce, où on lui donne fréquemment l'apparence du sulfate de quinine.

Hesse conseille d'essayer le sulfate de quinidine de la manière suivante : on chauffe 50 centigrammes de sulfate de quinidine avec 10 c. c. d'eau un peu au-dessus de 60°, et on y ajoute 50 centigrammes d'iodure de potassium. On agite, on laisse refroidir, et après une heure de contact on filtre la liqueur. Celle-ci, additionnée de quelques gouttes d'ammoniaque, reste limpide si le sulfate ne renferme aucun alcali autre que la quinidine ; dans le cas contraire, elle se trouble.

De plus, 1 gramme de sulfate de quinidine doit se dissoudre dans 7 c. c. d'un mélange de chloroforme (2 vol.) et d'alcool à 97°.

Le *sulfate neutre* est un sel cristallisé en beaux prismes incolores, très solubles dans l'eau.

Le *succinate* forme des prismes délicats.

Le *tartrate basique* cristallise en prismes soyeux.

Préparation. — Il existe plusieurs procédés pour la préparation de la quinidine. On dissout la quinoïdine dans l'éther, on filtre, on distille l'éther, on reprend le résidu par l'acide sulfurique dilué. On décolore par le noir, on précipite par l'ammoniaque et on dissout dans l'éther le précipité préalablement lavé avec soin.

La solution éthérée additionnée de 1/10 d'alcool à 90° est abandonnée à l'évaporation spontanée.

Les cristaux de quinidine se séparent les premiers, on les lave à l'alcool.

Les eaux mères saturées par l'acide sulfurique donnent des cristaux de sulfate de quinidine, puis du sulfate de quinine.

De Vry a fait connaître le procédé suivant :

On dissout dans un acide le mélange d'alcaloïdes connu dans le commerce

sous le nom de quinoïdine, mélange obtenu comme résidu de la fabrication du sulfate de quinine, et on isole la quinidine soit à l'état de tartrate, soit de préférence à l'état d'iodhydrate, ce dernier sel étant presque insoluble dans l'eau.

Cet iodhydrate, séparé et traité par l'ammoniaque, abandonne la quinidine.

Hesse conseille d'opérer comme suit :

Les eaux mères de la préparation du sulfate de quinine sont précipitées par la soude et on agite avec de l'éther.

La solution éthérée est évaporée et le restant repris par l'acide sulfurique étendu. Cette solution est exactement neutralisée par l'ammoniaque à chaud et additionnée de sel de Seignette jusqu'à cessation de précipité. La cinchonidine est ainsi précipitée. On décolore avec le noir la liqueur de filtration, on la concentre s'il est nécessaire et on ajoute à cette liqueur chaude une solution d'iodure de potassium. Par le refroidissement, l'iodhydrate de quinine se sépare ; la liqueur est d'abord laiteuse, puis le dépôt devient cristallin.

On ne doit employer qu'une solution étendue d'iodure de potassium pour éviter l'entraînement de matières résineuses.

L'iodhydrate est décomposé par l'ammoniaque ; la base combinée à l'acide acétique est précipitée une seconde fois par l'ammoniaque et mise à cristalliser dans l'alcool.

Action physiologique. — L'action physiologique de la quinidine a été étudiée par Rabuteau.

J'ai pris, dit-il, un matin à jeun 75 centigrammes de cette base dissous dans de l'eau aiguisée d'acide sulfurique. Ces 75 centigrammes correspondaient à la quantité de quinine contenue dans 1 gramme de sulfate de quinine officinal. Au bout d'une demi-heure, j'ai commencé à éprouver les effets du médicament, lesquels ont consisté en un léger trouble des idées, une légère sensation de constriction de la tête, et surtout en un affaiblissement, ou plutôt une assez grande fatigue des membres. Je n'ai pas éprouvé les bourdonnements d'oreilles qu'on ressent après l'ingestion du sulfate de quinine à la dose de 1 gramme. Le cœur a battu un peu moins vite. J'ajouterai que, sans éprouver des nausées, mon estomac s'est trouvé embrouillé et que j'ai déjeuné avec beaucoup moins d'appétit que d'ordinaire. Enfin, cinq heures après l'ingestion de l'alcaloïde, tous les phénomènes observés ont disparu. La quantité des urines éliminées dans les vingt-quatre heures n'a pas été modifiée. Ce liquide a donné pendant un jour et demi, avec l'iodure de potassium ioduré, un précipité très abondant le premier jour, puis de moins en moins apparent le jour suivant.

En résumé, ajoute-t-il, la quinidine détermine des effets moins marqués que ceux de la quinine; elle ne produit pas de bourdonnements d'oreilles à la dose de 75 centigrammes. Elle n'est qu'un diminutif de la quinine. Enfin, de même que cette dernière, elle s'élimine en près de deux jours lorsqu'elle a été prise à la dose indiquée.

Les expériences faites à la clinique médicale de Munich confirment ces données, et comme pour la quinine établissent une modification particulière du pouls, de la surdité, des bourdonnements d'oreilles, de la diarrhée et des vomissements. Ces deux derniers symptômes cependant sont beaucoup plus marqués. Les vomissements surtout sont fort gênants et apparaissent presque régulièrement après la seconde dose de 2 grammes.

Effets thérapeutiques. — Dans la fièvre typhoïde, la pneumonie, l'érysipèle, on a observé constamment après l'emploi d'une dose de 2 grammes du médicament un abaissement de température de 1 à 3°. Dans un certain nombre de cas où il a été employé alternativement avec la quinine, on a constaté des effets presque identiques.

Dans la fièvre intermittente, l'action est tout aussi sûre quoique un peu retardée.

Mode d'emploi, doses. — On administre la quinidine comme la quinine en solution ou dans du pain azyme, à des doses qui varient de 1 à 3 grammes. On peut admettre, en thèse générale, que 1 gramme de quinine égale 1gr50 de quinidine. On donne 50 centigrammes toutes les demi-heures pour atteindre une quantité de 2 grammes. En fractionnant de la sorte, on évite les vomissements.

QUININE.

La découverte de la quinine est due à Pelletier et Caventou, et remonte à 1820. La composition centésimale de cette base a été établie par Liebig et Regnault. Strecker a proposé la formule admise aujourd'hui : $C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4}$.

Elle existe dans les écorces de quinquinas, particulièrement dans celles des quinquinas jaunes; les quinquinas rouges contiennent un mélange de quinine et de cinchonine; les quinquinas gris renferment surtout de la cinchonine; les quinquinas blancs donnent de l'aricine et presque pas de quinine et de cinchonine.

Les écorces des cinchonas (*Calisaya Pitayensis et Ledgeriana*) sont spécialement recherchées pour l'extraction de la quinine.

Propriétés chimiques et physiques. — La quinine est anhydre ou hydratée. La quinine anhydre peut être obtenue cristallisée sous forme de longues aiguilles brillantes; quand on dissout l'hydrate de quinine très pur dans de

l'alcool dilué et que l'on maintient la liqueur pendant une huitaine de jours dans une étuve à 30°, les cristaux se déposent alors lentement.

Lorsqu'on opère sur de l'hydrate de quinine imparfaitement purifié, on n'obtient pas ce résultat. On obtient de la quinine anhydre en traitant par le chloroforme la quinine hydratée.

La quinine anhydre fond à 177°. Elle se dissout très bien dans l'éther et assez bien dans l'alcool dilué, l'éther de pétrole et la benzine. Ces deux derniers dissolvants l'abandonnent cristallisée par évaporation. L'eau chaude la laisse déposer en cristaux par le refroidissement.

On a indiqué quatre hydrates de quinine. L'existence de deux paraît douteuse. Celui qui est le mieux connu a pour formule $C^{40}H^{24}Az^2O^4 + 3H^2O^2$. Il cristallise dans l'alcool chaud en cristaux ressemblant à ceux du sulfate de quinine; il fond à 57° en perdant de l'eau de cristallisation et en se transformant en quinine anhydre; il est soluble dans l'éther. Il se forme quand on ajoute un excès d'ammoniaque ou de soude diluée à un sel soluble de quinine et qu'on laisse le précipité un certain temps en contact avec l'eau mère.

L'hydrate $C^{40}H^{24}Az^2O^4 + H^2O^2$ s'obtient, d'après Van Heijningen, en abandonnant à l'air de la quinine récemment précipitée et bien lavée, et, selon Hanamann, en précipitant par l'ammoniaque une solution chaude de quinine.

Un grand nombre d'auteurs ont examiné la solubilité de la quinine dans divers dissolvants. Les chiffres indiqués sont en désaccord, ce qui tient évidemment à ce que les observateurs ont opéré sur des quinines plus ou moins hydratées ou même anhydres et peut-être d'une pureté douteuse. Nous nous contentons d'indiquer les chiffres donnés.

D'après Pelletier et Caventou, l'eau bouillante ne dissout que 5/1000 de quinine desséchée. L'eau froide en dissout encore moins. D'après d'autres chimistes, cette base est soluble dans 400 parties d'eau froide et 150 parties d'eau bouillante. Fausto Sestini affirme que 1 gramme de quinine exige 166.7 c. c. d'eau à 20° et 90.2 c. c. à 100° pour se dissoudre, ou que 1 gramme d'hydrate de quinine avec $3H^2O^2$ en exige 142.8 c. c. à 20° et 773.4 c. c. à 100°. D'après le même auteur, les alcalis diminuent la solubilité de la quinine, la soude plus que la potasse. Une lessive de soude renfermant 1/6 d'alcali ne dissout pas la quinine.

Draggendorf admet que 1 partie de quinine se dissout dans 1,167 parties d'eau distillée bouillie et froide, dans 2 parties d'alcool bouillant, dans 60 parties d'éther sulfurique et dans 1 partie 818 de chloroforme.

Selon Regnault, 1 partie de quinine chimiquement pure se dissout dans

2,266 parties d'eau à 15° et dans 760 parties d'eau bouillante; la même quantité de quinine se dissout dans 1 partie 33 d'alcool à 15°, dans 22 parties 632 d'éther sulfurique pur à 15°, et 1 partie 9,259 de chloroforme à 15°.

D'après Hesse, la quinine anhydre fusible à 177° se dissout à 15° dans 1,960 parties d'eau. La quinine anhydre ou la quinine hydratée a la même solubilité dans l'éther. La quinine anhydre séparée de la solution éthérée est très soluble dans le chloroforme; 100 parties de chloroforme en dissolvent 57 parties 47; elle est soluble dans 30 parties de benzine bouillante et 200 parties de benzine à 15°.

La quinine possède aussi la propriété de se dissoudre dans certaines huiles essentielles et dans certaines huiles grasses.

La solution aqueuse dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière. Ce pouvoir rotatoire diminue avec l'élévation de température et augmente en présence des acides.

En solution alcoolique (80°) à 3 p. c., le pouvoir rotatoire dépend de la nature du sel en solution et de la proportion d'acide employé. La quinine dans sa combinaison à molécules égales avec l'acide sulfurique possède le même pouvoir rotatoire que la quinine en dissolution dans l'acide concentré. (Otto.) Par dissolution du sel neutre dans l'acide sulfurique, on a cru constater que le sel neutre ne passe pas immédiatement à l'état de sel acide. La transformation s'opérait peu à peu, et ce n'est qu'au bout d'un certain temps que l'on constate une augmentation de la déviation.

G. Bouchardat n'a point obtenu ce résultat. Il admet au contraire une diminution du pouvoir rotatoire.

La quinine en solution chlorhydrique donne une déviation moindre qu'en solution sulfurique.

Le pouvoir rotatoire de la quinine dépend donc de la nature et de la quantité du dissolvant, ainsi que de la température. (O. Hesse.)

On doit partager pleinement l'opinion de Hesse :

Les déterminations des pouvoirs rotatoires des alcaloïdes du quinquina ne présentent aucune garantie dans le cas de mélange d'alcaloïdes; pour des alcaloïdes purs, elles doivent être effectuées dans des conditions en tous points identiques pour conduire à un résultat utile.

La quinine se dissout dans les acides étendus en donnant des liqueurs qui possèdent une belle fluorescence bleue quand les acides employés sont les acides sulfurique, azotique, phosphorique, acétique ou tartrique. Cette fluorescence disparaît par addition d'acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, ferrocyanhydrique, et par l'action des hyposulfites.

Action des acides. — L'acide azotique dissout la quinine sans la colorer. A chaud, la solution donne de l'acide pyridinodicarbonique.

Lorsqu'on traite la quinine en faible quantité par un mélange à volumes égaux d'acide sulfurique monohydraté et d'acide azotique concentré, en ayant soin d'opérer dans un mélange réfrigérant, on obtient la dinitroquinine après quelque temps de contact et addition d'eau, si on précipite par l'ammoniaque; c'est un composé amorphe, soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'éther et dans l'eau ; il ne donne pas avec le chlore et l'ammoniaque la coloration verte de la quinine.

Quand on chauffe à 140-150°, pendant huit à dix heures, 10 grammes de chlorhydrate de quinine avec 50 c. c. d'acide chlorhydrique de densité de 1.25, il se forme l'apoquinine en même temps que de l'éther méthylchlorhydrique. L'apoquinine est une poudre amorphe, fusible en se colorant à 160°, assez soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, à peine soluble dans l'eau froide et très soluble dans l'eau bouillante. Ses solutions acides ne sont pas fluorescentes; elles possèdent une amertume marquée et donnent faiblement avec le chlore et l'ammoniaque la coloration verte de la quinine. Les sels qu'elle forme avec les acides sont généralement amorphes. En traitant l'apoquinine par l'anhydride acétique à 60-80°, on obtient la *diacétylapoquinine*, qui est une poudre amorphe possédant en solution sulfurique une fluorescence bleue et donnant avec le chlore et l'ammoniaque la réaction de la quinine.

Si on chauffe pendant six à dix heures à 140-150° de la quinine et de l'acide chlorhydrique, on forme l'*hydrochlorapoquinine*. On obtient la même base en chauffant pendant six à dix heures à 140-150° de l'apoquinine et de l'acide chlorhydrique saturé à —17°. L'hydrochlorapoquinine traitée par l'anhydride acétique à 60-80° donne la diacétylhydrochlorapoquinine qui cristallise en prismes.

De la quinine anhydre se dissout dans le chlorure benzoïque avec élévation de température. Par addition d'ammoniaque, on précipite de la benzoylquinine.

L'acide sulfurique fumant dissout la quinine. Au bout de quelque temps, cette dissolution ne précipite plus par l'ammoniaque. Il s'est formé une combinaison sulfo-conjuguée, l'acide sulfoquinique.

Sous l'influence du zinc et de l'acide sulfurique, la quinine fixe les éléments de l'eau et donne l'hydroquinine $C^{40}H^{26}Az^2O^6 + H^2O^2$.

Lorsqu'on fait bouillir avec de la quinine ou du sulfate de quinine, additionné d'un peu d'acide sulfurique, de l'oxyde pur de plomb, l'acide sulfurique étant étendu et ajouté goutte à goutte, il se forme un produit rouge qui est de la quinétine.

Chauffée en présence d'un excès d'acide sulfurique, la quinine se transforme en un alcali isomère, la quinicine.

Lorsqu'on broie la quinine avec l'iode, on obtient une matière brune amorphe contenant 8 p. c. d'iode.

Quand un courant de chlore est dirigé dans de l'eau tenant en suspension de la quinine, on obtient une solution rouge qui se décolore en déposant une substance rouge, soluble à chaud dans les liqueurs acides, et précipitant en partie par le refroidissement. Elle est soluble dans l'alcool et cristallisable par évaporation spontanée en prismes microscopiques.

Si l'on prend la quinine en solution sulfurique et qu'on y ajoute de l'eau chlorée, puis de l'ammoniaque en excès, il se produit une coloration verte caractéristique. (Brandes.)

Cette réaction peut être faite dans des conditions différentes ; au chlore, on peut substituer une dissolution d'hypochlorite, ou mieux d'eau bromée.

Il est important pour réussir de n'opérer que sur de petites quantités de quinine ; il est utile de la dissoudre dans le moins d'acide possible. Quand on verse l'eau chlorée, on remarque que la fluorescence disparaît peu à peu : la quantité d'eau chlorée ajoutée est suffisante quand la solution sulfurique de quinine cesse d'être fluorescente. Quand on fait usage d'eau bromée, on en verse dans la solution alcaloïdique jusqu'à coloration jaune.

L'addition d'un excès d'ammoniaque donne alors le composé vert que Brandes et Leber ont nommé *thalléochine*.

Si, après addition d'eau chlorée ou d'eau bromée, on ajoute au sulfate de quinine quelques gouttes d'une dissolution de ferrocyanure de potassium, puis avec soin et goutte à goutte de l'ammoniaque, il se développe une magnifique coloration rouge groseille. Ce caractère est plus sensible encore que celui tiré de la réaction du chlore et de l'ammoniaque.

Un composé basique $C^{20}H^{2}AzO^{2}$ résulte de l'action de la potasse sur la quinine ; c'est un liquide épais, à peine soluble dans l'eau.

D'après Schwarzer, la coloration rouge obtenue avec le sulfate de quinine est semblable à celle que donne, dans les mêmes conditions, le sulfate de quinidine ; mais la coloration due à la quinine se détruit d'elle-même assez rapidement, tandis que celle du sulfate de quinidine se maintient à l'état de dépôt volumineux et persistant.

Par électrolyse, la quinine est attaquée : le courant électrique n'agit que difficilement sur une solution de sulfate basique de quinine, tandis qu'il agit facilement sur le sulfate neutre. Le compartiment positif prend une coloration rouge qui finit par devenir très foncée ; le gaz positif consiste en un mélange d'oxygène, de gaz carbonique et d'oxyde de carbone. (Bourgoin.)

Une solution alcoolique de quinine donne avec un excès d'azotate d'argent ammoniacal un précipité gélatineux de quinine argentique $C^{40}H^{23}AgAz^{2}O^{4}$.

Dérivés alcooliques de la quinine. — Strecker, en faisant réagir de la quinine sur l'éther méthyliodhydrique en solution éthérée à la température ordinaire, a obtenu, après quelques heures de contact, de l'iodure de méthylquinine en cristaux brillants.

Il est décomposé par l'oxyde d'argent en donnant une nouvelle base, l'hydrate d'oxyde de méthylquinine; mais par ébullition avec les alcalis, une lessive de potasse ou de l'eau de baryte, une transposition s'opère et il se forme une méthylquinine qui, en présence d'acide iodhydrique, donne un corps isomère de l'iodure de méthylquinine.

La diméthylquinine, qui se présente sous l'aspect de tables jaunes, a été obtenue à l'état d'iodure en faisant bouillir un mélange d'iodure de méthylquinine, d'éther méthyliodhydrique et d'alcool.

L'iodure d'éthylquinine s'obtient par l'action de la quinine sur l'éther éthyliodhydrique. C'est un sel cristallisé en aiguilles brillantes.

Skraup a obtenu l'iodure de diéthylquinine en chauffant de la quinine avec de l'éther iodhydrique et de la potasse. Cet iodure est en tables monocliniques jaunes.

Pour avoir l'iodure de méthyléthylquinine, on fait bouillir de l'iodure de méthylquinine avec de l'éther éthyliodhydrique et de l'alcool; il cristallise dans l'eau en cristaux plats, jaune d'or.

La tolylquinine s'obtient en faisant bouillir du chlorhydrate de quinine avec de l'ortho ou de la paratoluidine.

Dérivés formés avec les radicaux d'acides. — L'acétylquinine est un corps amer, polarisant la lumière à gauche et donnant avec le chlore et l'ammoniaque la même coloration verte que la quinine. On l'obtient en chauffant un mélange de quinine et d'anhydride acétique à 70-80°. L'éther l'abandonne par évaporation en cristaux prismatiques brillants.

La benzoylquinine est un corps amorphe qui a été préparé par Schutzenberger en faisant réagir la quinine et le chlorure benzoïque.

La propionylquinine cristallise dans l'éther en grands prismes rhombiques à six pans; elle est assez soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Elle se forme en faisant réagir à 60-80° l'anhydride propionique sur le chlorhydrate de quinine.

Combinaisons formées par la quinine avec les carbures et avec les phénols. — La quinine peut se combiner aux carbures ou du moins à la benzine et au toluène; elle se combine aussi aux phénols.

La benzoylquinine cristallise en aiguilles qui semblent être du système

triclinique; elle se forme par action de la benzine bouillante sur la quinine.

La toluolquinine est un composé préparé comme le précédent, auquel elle est tout à fait comparable par l'ensemble de ses propriétés.

L'anisolquinine est en cristaux très peu solubles dans l'alcool à froid, facilement solubles à chaud et extrêmement solubles dans l'éther. On l'obtient en dissolvant dans l'alcool bouillant et concentré 2 parties de quinine et 1 partie d'essence d'anis.

L'eugénolquinine se présente sous la forme de longs prismes brillants et soyeux; elle se forme en dissolvant dans l'alcool bouillant de la quinine et de l'essence de girofle.

La phénolquinine est cristallisée; elle a été obtenue par Romei en dissolvant dans l'alcool 8 parties 72 de sulfate de quinine et 3 parties de phénate de potasse et en mélangeant les deux solutions. On attend vingt-quatre heures pour séparer le sulfate de potasse formé et on évapore le liquide à une douce chaleur.

Sels de quinine. — La quinine se combine aux acides et les neutralise parfaitement.

Les sels de quinine sont généralement fort solubles dans l'alcool; quelquefois, ils se dissolvent aussi dans l'éther. Ils sont ordinairement moins solubles dans l'eau que les sels de cinchonine correspondants.

Leur saveur est amère.

Les sels de quinine précipitent en blanc par les alcalis caustiques, les carbonates et les bicarbonates alcalins. Le précipité est insoluble dans un excès de réactif, il est même beaucoup moins soluble dans les solutions alcalines que dans l'eau. Le tannin précipite la quinine de ses sels.

Les sels formés avec un acide contenant de l'oxygène donnent ordinairement des solutions fluorescentes, tandis que les hydracides, les acides ferro et sulfocyanhydriques donnent des solutions non fluorescentes. Il en est de même de l'acide hyposulfureux. Les chlorures, bromures, etc., amoindrissent ou font même disparaître la fluorescence.

L'*arséniate* est en longs prismes incolores solubles dans l'eau bouillante.

L'*arsénite* est un sel blanc insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool. Il se forme en faisant digérer de la quinine récemment précipitée avec une solution alcoolique d'acide arsénieux.

L'*azotate* est cristallisé en prismes rhombiques incolores. On précipite le sulfate de quinine par l'azotate de baryte. On filtre et on évapore.

Le *bromhydrate de quinine basique* cristallise en aiguilles blanches groupées en houppes soyeuses. Il est soluble dans 60 parties d'eau froide, et très soluble dans l'eau chaude. Sa solution ne doit pas troubler celle d'un sul-

fate soluble. Pour le préparer, on opère comme suit : 10 grammes de sulfate de quinine sont délayés dans 80 c. c. d'eau, on porte à l'ébullition et on ajoute 3gr80 de bromure de baryum cristallisé dissous dans 20 c. c. d'eau. Le précipité formé est séparé par filtration et la liqueur limpide est évaporée et abandonnée à la cristallisation.

Le bromhydrate neutre est en beaux cristaux prismatiques très solubles dans l'eau bouillante et dans l'alcool. Ces cristaux deviennent souvent jaunâtres. On dissout 10 grammes de sulfate de quinine dans 50 grammes d'eau additionnée de 11 c. c. 2 d'acide sulfurique à 1/10, et on fait dissoudre 7gr60 de bromure de baryum cristallisé dans 25 grammes d'eau. Les deux solutions sont mélangées, maintenues quelques instants à l'ébullition et filtrées. La solution est évaporée à 35 grammes et donne par refroidissement le sel cristallisé.

Le *chlorate* est un sel très soluble dans l'eau bouillante et se sépare par le refroidissement à l'état laiteux; des globules se forment, puis deviennent vitreux et finalement cristallins.

Chauffée avec un peu d'acide chlorhydrique, la solution de chlorate de quinine donne du chlore qui réagit sur la quinine; l'addition d'ammoniaque donne alors une coloration verte.

Ce sel s'obtient en saturant de l'acide chlorique par la quinine. Il se présente sous la forme de prismes déliés, fusibles par la chaleur en un liquide incolore qui, refroidi, se transforme en un vernis transparent. Quand on le chauffe trop fortement, il détone avec violence.

Le *chloraurate* cristallise en prismes. Il est insoluble dans l'eau.

Le *chlorhydrate basique* cristallise en longs prismes soyeux, solubles dans l'acide chlorhydrique, qui l'altère en le transformant en produits résineux.

Une partie se dissout à 100° dans 39.4 parties d'eau. Il est très soluble dans l'alcool et dans le chloroforme.

Le chlorhydrate basique de quinine est le plus stable de tous les sels de quinine; il ne s'effleurit pas à la température ordinaire, mais il perd un équivalent d'eau quand on le chauffe à 50° environ; à 100°, il devient anhydre. Calciné sur la lame de platine, il brûle sans laisser de résidu. 100 parties renferment 81.71 de quinine et 9.08 d'eau. Ce sel doit se dissoudre sans coloration appréciable dans l'acide azotique et dans l'acide sulfurique concentré. Sa solution aqueuse à 5/50 présente une réaction alcaline; elle n'est pas fluorescente, même quand on vient de la saturer, elle est lévogyre. Elle doit rester limpide après addition d'acide sulfurique dilué et loucher à peine quand on la traite par la solution acide de chlorure de baryum; elle ne doit pas se colorer par l'eau de chlore. Chauffée avec un excès de soude diluée,

elle ne doit pas dégager de vapeurs ammoniacales bleuissant le papier de tournesol.

Un gramme de chlorhydrate basique pur dissous dans 40 grammes d'eau distillée tiède, puis additionnée de 1 gramme d'oxalate neutre d'ammoniaque, donne, après agitation et refroidissement à + 15°, une liqueur qui filtrée ne se trouble pas par l'addition de quelques gouttes d'ammoniaque.

Ce chlorhydrate est obtenu en dissolvant à chaud la quinine dans un léger excès d'acide chlorhydrique faible. Le sel basique se sépare par le refroidissement.

On le prépare aussi par double décomposition entre le sulfate et le chlorure de baryum ; ce procédé est préférable.

Le chlorhydrate neutre est cristallisé. Il est décomposé par l'eau en acide chlorhydrique et sel basique.

On l'obtient en traitant la quinine par un excès d'acide chlorhydrique concentré.

Il se forme encore en faisant absorber à la quinine anhydre deux molécules de gaz chlorhydrique.

Grafinghoff a obtenu une combinaison de chlorhydrate de quinine et de chlorure de zinc. Ce chlorozincate de quinine $(C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4},2HCl)^{2}Zn^{2}Cl^{2}+2H^{2}O^{2}$ cristallise en prismes fins du système quadratique ; dissous dans l'acide chlorhydrique étendu, il se transforme en $(C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4},3HCl)^{2}Zn^{2}Cl^{2}+3H^{2}O^{2}$ qui cristallise en fines aiguilles assez solubles dans l'eau et dans l'alcool. Ce sel a été qualifié chlorhydrate acide de chloro-zinc-quinine. On obtient le même sel en remplaçant, dans la préparation du chlorozincate de quinine, le chlorhydrate neutre de quinine par un mélange de chlorhydrate neutre de quinine et d'acide chlorhydrique.

Le *chloromercurate* affecte la forme cristalline ; il est très peu soluble dans l'eau froide et dans l'alcool.

Il se forme quand on dissout, dans l'alcool concentré, parties égales de quinine et de sublimé. Les solutions sont faites séparément et la solution de quinine est additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique.

Le *chloroplatinate* est cristallisé en prismes orangés. Il se forme lorsqu'on ajoute, à une solution de chlorhydrate neutre de quinine, une solution de chlorure platinique.

Le *fluorhydrate*, obtenu en évaporant à siccité sa solution aqueuse, forme une masse très déliquescente composée d'aiguilles groupées en faisceaux.

L'*hyposulfate* est cristallisé. On l'obtient en précipitant à chaud une solution de sulfate de quinine par une solution d'hyposulfate de baryte.

L'*hyposulfite*, en solution dans l'alcool bouillant, cristallise en belles

aiguilles par le refroidissement. Il se forme en versant une solution d'hyposulfite de sodium dans une solution de chlorhydrate de quinine.

Iodates. — D'après Sérullas, il existe deux combinaisons de l'acide iodique avec la quinine : 1° une combinaison, assez soluble dans l'eau et cristallisant en aiguilles soyeuses, obtenue en sursaturant l'acide iodique par la quinine ; 2° une autre combinaison obtenue en ajoutant un excès d'acide iodique à la solution du sel précédent et qui forme un iodate peu soluble dans l'eau.

L'*iodhydrate* acide cristallise en grandes lames d'un beau jaune et est fort acide ; il existe aussi sous forme de prismes. Il se forme en présence d'un excès d'acide iodhydrique.

L'iodhydrate basique se présente sous forme d'aiguilles fines peu solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool. On l'obtient en saturant l'acide iodhydrique par la quinine.

Le *periodate* dissous dans l'alcool cristallise par évaporation lente en petites aiguilles peu solubles dans l'eau. Il se forme en abandonnant, à 40°, une solution alcoolique d'acide periodique saturé de quinine.

Le phosphate forme des faisceaux d'aiguilles solubles dans 784 parties d'eau à 10°.

Sulfates de quinine. — La quinine s'unit à l'acide sulfurique en plusieurs proportions. On connaît trois combinaisons : le sulfate basique, le sulfate neutre et un sulfate signalé par Hesse et contenant une molécule de quinine combinée à deux molécules d'acide sulfurique. Le sulfate basique est le plus important des sels de quinine. Il constitue à peu près la seule forme sous laquelle ce puissant fébrifuge est employé en médecine. Nous lui consacrons une étude aussi complète que possible.

SULFATE BASIQUE DE QUININE.

Propriétés chimiques et physiques. — Le sulfate basique de quinine cristallise en aiguilles prismatiques, brillantes et légèrement flexibles.

Ces cristaux appartiennent au type du prisme clinorhombique. Ils sont très légers, sans odeur, et possèdent une saveur d'une amertume très grande.

Ils deviennent très phosphorescents lorsqu'on les chauffe à 100°. Le frottement augmente beaucoup cette phosphorescence et le corps frotté se trouve chargé d'électricité vitrée.

Exposé à l'air, le sulfate de quinine s'effleurit en perdant son eau de cristallisation. A 100°, il perd 6 molécules d'eau et n'abandonne la septième qu'à 120° d'après Regnault. Dans ces conditions, il a perdu 14.45 p. c. de

son poids. Exposé à l'air humide, après avoir été desséché complètement, il fixe 6 molécules d'eau. On peut même lui en faire fixer davantage, cette quantité d'eau pouvant s'élever jusqu'à 39 p. c. dans une atmosphère saturée d'humidité.

Chauffé sur une lame de platine, le sulfate de quinine brûle en répandant une odeur annisalisée d'abord, puis une odeur aromatique, sans laisser de résidu fixe.

Le sulfate de quinine exige pour se dissoudre 740 parties d'eau à 13° ou environ 30 parties d'eau bouillante, 265 parties d'eau à 15°. Une partie de sel anhydre se dissout à 6° dans 763 parties d'eau ; à 9°05 dans 788 parties, à la température ordinaire dans 755 parties. Il est bien plus soluble dans l'alcool ; il se dissout dans 60 parties d'alcool de densité égale à 0.85 et dans bien moins d'alcool bouillant ; dans 60 parties d'alcool froid à 60° ; dans 100-115 parties d'alcool froid de densité égale à 0.852. L'éther n'en dissout que des traces.

Certains sels, tels que le sel ammoniac, l'azotate de potasse, le sel marin, l'eau de savon, augmentent la solubilité du sulfate de quinine. La puissance de dissolution accusée par ces sels est de moitié plus forte que celle de l'eau simple prise comme point de comparaison.

Le phosphate et le bicarbonate de soude entravent la dissolution dans l'eau : le premier, en rendant libre une certaine quantité de quinine ; le second, en produisant une double décomposition.

D'après Carles, le sulfate de quinine est à peine soluble dans une dissolution de sulfate d'ammoniaque.

La solution du sulfate de quinine dans l'eau aiguisée d'un peu d'acide sulfurique dévie fortement à gauche le plan de polarisation de la lumière. Le sulfate de quinine en solution possède une fluorescence spéciale qui a été étudiée par Herschel et par Stokes. Ce phénomène de fluorescence ne répondrait, d'après Chastaing, qu'à une restitution partielle des radiations, une partie de la radiation produisant un travail représenté par la transformation d'une partie de la quinine en quinidine. Cette fluorescence est sensible à 1/200,000, quand le vase qui contient la solution est placé au soleil devant un papier noir. Flückiger a même doublé ce degré de sensibilité en éclairant la solution à l'aide d'un faisceau lumineux émergeant d'une lentille biconvexe.

L'ammoniaque, la potasse, les carbonates alcalins précipitent en blanc la solution de sulfate de quinine. Le tannin la trouble fortement.

Si on l'additionne d'eau chlorée ou d'eau bromée jusqu'à ce qu'elle perde sa fluorescence, puis d'ammoniaque, elle développe une coloration d'un beau

vert. Si, après addition d'eau chlorée ou d'eau bromée, on verse dans la liqueur quelques gouttes d'une solution de ferrocyanure de potassium, puis quelques gouttes d'ammoniaque, il se développe une magnifique coloration rouge groseille. Cette réaction est bien plus sensible que celle du chlore et de l'ammoniaque; elle présente en même temps une certaine importance au point de vue de la détermination de la quinine. Le sulfate de quinidine donne avec ces réactifs la même réaction que le sulfate de quinine, mais Schwarzer a remarqué que la coloration rouge groseille donnée par le sulfate de quinine dans les conditions que nous avons indiquées, se détruit d'elle-même assez facilement, tandis que celle donnée par le sulfate de quinidine se maintient à l'état de dépôt volumineux et persistant.

Lorsqu'on ajoute goutte à goutte une solution alcoolique d'iode à une solution chaude de sulfate neutre de quinine dans l'acide acétique et que le mélange est abandonné à lui-même, il se forme au bout de quelques heures de larges lames minces ordinairement rectangulaires, quelquefois rhombiques, octogonales ou hexagonales, qui constituent le sulfate d'iodoquinine qu'on désigne sous le nom de sel d'Herapath. A la lumière réfléchie, les cristaux de ce sel présentent une couleur vert émeraude métallique et comparable à celle de la murexide et des élytres de cantharide. Par transparence, ils sont presque incolores.

Essai de sulfate de quinine. — En raison de son prix élevé et de la grande consommation qu'on en fait, le sulfate de quinine a donné souvent lieu à des sophistications. On le mêle avec du sulfate de calamine cristallisé, de l'acide borique, de la mannite, du sucre, des acides gras : acide stéarique, acide palmétique, de la salicine, de l'amidon, du sulfate de cinchonine ou de quinidine, des carbonates de calcium et de magnésium, de l'oxalate d'ammoniaque, de la phloridzine, de la caséine, de l'acide salicylique et de la caféine.

On découvre facilement la présence des matières minérales en incinérant le sulfate qui laisse, dans ce cas, un résidu plus ou moins notable. Les substances solubles dans l'eau et neutres, telles que le sucre, la mannite, la gomme, la salicine, se reconnaissent aisément en traitant la solution du sulfate de quinine par l'eau de baryte, qui précipite la quinine et l'acide sulfurique. On filtre, et après avoir enlevé l'excès de baryte par l'acide carbonique, on évapore la liqueur filtrée; elle laisse les matières suspectes.

Traité par l'eau acidulée avec l'acide sulfurique, le sulfate de quinine se dissout entièrement en laissant l'acide gras ou l'amidon qui peuvent y avoir été mélangés. On découvre encore l'amidon, la magnésie, les sels minéraux, en chauffant doucement avec de l'alcool marquant 21°, 2 grammes de sel avec 120 grammes d'alcool; quand le sel est pur, il se dissout entièrement.

La salicine se reconnaît par la coloration rouge qu'elle prend lorsqu'on la chauffe légèrement avec de l'acide sulfurique concentré ; cependant, lorsque le sulfate de quinine contient moins de 10 p. c. de salicine, il vaut mieux dissoudre le mélange dans 6 fois son poids d'acide sulfurique concentré et ajouter 12 parties d'eau.

Pour démontrer sa présence, on peut employer le mélange de bichromate de potasse et d'acide sulfurique proposé par Auguste Creuse : On introduit dans un petit ballon 1gr50 du sulfate de quinine à essayer, 40 centigrammes de bichromate de potasse pulvérisé, et l'on verse sur le mélange 80 centigrammes d'acide sulfurique étendu de 5 grammes d'eau, on laisse réagir une demi-heure, puis on adapte au ballon un tube recourbé plongeant de quelques millimètres dans 10 à 15 grammes d'eau distillée que contient un petit flacon ; on chauffe à la lampe à l'alcool, l'eau du flacon présente l'odeur de l'acide salicyleux ou hydrure de salicyle et prend une belle couleur violacée par addition de 1 à 2 gouttes d'un persel de fer.

En dernier lieu, on a proposé de traiter le sulfate suspect par l'acide azotique, de dessécher la masse saline et de l'additionner d'ammoniaque pure. Si le sulfate est pur, on n'obtient que de la quinine blanche d'apparence caséiforme; s'il contient de la salicine, la dissolution ammoniacale prend une belle couleur jaune qui teint le papier et même la peau.

On doit agir de la même manière pour la phloridzine. La caféine n'est pas facile à découvrir, mais c'est un produit trop cher pour qu'on cherche à l'employer comme moyen de sophistication ; sous ce rapport, nous en dirons autant de l'acide benzoïque.

A part ces falsifications, il peut exister dans le sulfate de quinine d'autres alcaloïdes que la quinine. Leur présence est due aux conditions parfois imparfaites de préparation de ce sel. Celui qu'on rencontre le plus souvent est la cinchonine.

Plusieurs procédés ont été proposés pour les déceler.

Procédé O. Henry. — O. Henry, mettant à profit la différence de solubilité dans l'eau froide des acétates de quinine et de cinchonine, a indiqué le moyen suivant pour découvrir et doser cette dernière base :

On prend 10 grammes de sulfate à essayer, on y ajoute 4 grammes d'acétate de baryum, et on triture le mélange avec 60 grammes d'eau pure additionnée de quelques gouttes d'acide acétique. Le mélange se prend en une masse épaisse composée de sulfate de baryum et d'acétate de quinine.

On place le tout sur une toile fine ou sur une flanelle et on exprime rapidement. L'acétate de cinchonine reste dans la liqueur ; pour l'obtenir, on ajoute un excès d'acide sulfurique à la liqueur, on filtre, puis on l'étend

du double de son volume d'alcool à 36°. On ajoute ensuite un excès d'ammoniaque et on fait bouillir quelques instants ; par le refroidissement, la cinchonine se sépare en aiguilles brillantes; il ne reste plus qu'à la peser sur un filtre taré.

Procédé Liebig. — Il consiste à introduire 1 gramme de sulfate de quinine dans un tube de verre fermé par un bout, d'y ajouter 10 c. c. d'éther alcoolisé, d'une densité de 0.740, puis 2 c. c. d'ammoniaque. On agite vivement. Si le sulfate de quinine est pur, l'éther et la solution aqueuse vont former, par repos, deux couches distinctes et transparentes. S'il renferme du sulfate de cinchonine, cette base se rassemblera à la surface de la couche aqueuse sous forme d'une couche châtoyante mince, si la quantité d'alcaloïde ne dépasse pas celle qui est tolérée commercialement, soit 3/100. Lorsque la proportion est plus forte, on peut la déterminer avec une exactitude suffisante en faisant deux opérations : la première avec l'éther, qui dissout seulement la quinine et l'abandonne par l'évaporation : la seconde, en substituant à l'éther le chloroforme, qui dissout les deux alcalis et les abandonne par l'évaporation ; la différence entre les poids du second et du premier produit indique la proportion de cinchonine.

Procédé Hesse. — Hesse conseille de prendre 50 centigrammes de sulfate de quinine, de les agiter pendant dix minutes environ avec 10 c. c. d'eau à 50-60°. On laisse refroidir, on filtre et on recueille 5 c. c. de la liqueur filtrée. On additionne ces 5 c. c. de 1 c. c. d'éther et de 5 gouttes d'ammoniaque ; on bouche le tube, on agite, et on le laisse en repos pendant deux heures.

Si le sulfate examiné est suffisamment pur, au bout de deux heures il ne s'est point séparé de cristaux.

Procédé Kerner. — On mélange 1 gramme de sulfate de quinine avec 10 grammes d'eau à 12 ou 15°. On agite bien ; on abandonne le mélange une demi-heure et on filtre. A 5 c. c. du liquide filtré, on ajoute 7 c. c. d'ammoniaque à 0.96. Le mélange reste limpide si le sulfate est pur. Ce procédé cesse d'être sensible quand il n'y a que 1/100 de sulfate de cinchonidine.

Procédé Bussy et Guibourt. — La différence de solubilité de l'oxalate de quinine et de l'oxalate de quinidine, a inspiré le procédé suivant pour séparer ces deux bases : On dissout 1 gramme de sulfate de quinine dans 30 grammes d'eau bouillante, on ajoute un excès d'oxalate d'ammoniaque et l'on filtre. La liqueur serait à peine amère et se troublerait seulement par l'ammoniaque s'il n'y avait pas de quinidine. Dans le cas contraire, la liqueur serait amère et l'ammoniaque la précipiterait.

Procédé Wood et Barret. — On dissout 70 centigrammes de sulfate à

essayer dans 20 gouttes d'acide chlorhydrique dilué et 7 c. c. d'eau. On ajoute 7 c. c. de benzine, on chauffe à 60-70°, on verse 3 1/2 c. c. d'ammoniaque diluée et on agite. On décante la benzine et on l'abandonne au repos pendant une demi-heure. L'hydrate de quinine cristallise. On filtre et on abandonne de nouveau au repos la liqueur filtrée. Si le sulfate à essayer contient 5 p. c. de sulfate de cinchonidine, on obtient au bout d'une demi-heure des groupes d'aiguilles très nets. Au bout d'une heure, ces cristaux sont abondants. Avec 20 p. c. de cinchonidine, ils sont visibles après deux ou trois heures.

Procédé Schæfer. — On dissout à l'ébullition, dans un matras taxé, 2 grammes de sulfate de quinine cristallisé par 55 c. c. d'eau distillée et on ajoute 50 centigrammes d'oxalate de potasse neutre, préalablement dissous dans 5 c. c. d'eau distillée. On ajoute de l'eau, on mélange jusqu'à ce que le contenu du vase pèse 62gr50, ce qui correspond à un volume de 60 c. c. On maintient pendant une heure le matras plongé dans un bain d'eau à 20°, en ayant soin de l'agiter de temps en temps, puis on filtre. Si, en versant une goutte de lessive de soude dans la liqueur, celle-ci reste claire, le sulfate de quinine essayé contient moins de 1 p. c. de sulfate de cinchonidine. Il se forme un trouble ou même un précipité de cinchonidine, lorsque cette proportion de 1 p. c. est atteinte ou dépassée.

Procédé Paul, modifié par Hesse. — On dissout 5 grammes de sulfate de quinine dans l'eau bouillante et on laisse cristalliser. On met de côté l'eau mère et on soumet les cristaux à une seconde cristallisation dans 120 c. c. d'eau bouillante, puis à une troisième, etc., en mettant toujours à part les eaux mères. Trois cristallisations suffisent avec un sel à 5 p. c. de sulfate de cinchonidine, cinq sont indispensables quand la teneur atteint 9 p. c. Les eaux mères des trois premières cristallisations sont évaporées à siccité; on dissout le résidu dans l'acide sulfurique dilué, on forme avec de l'eau 20 c. c. de liqueur et on agite celle-ci avec 16 c. c. d'éther et un excès d'ammoniaque. Après vingt-quatre heures on recueille la masse cristalline de cinchonidine qui s'est déposée. On traite de même les eaux mères des dernières cristallisations, en employant 8 c. c. d'éther; les cristaux obtenus sont pesés avec les précédents.

Procédé de Vry. — Lorsque 5 grammes de sulfate de quinine du commerce sont dissous dans 200 grammes d'eau bouillante, si on ajoute à cette solution 5 grammes de sel de seignette, également dissous dans très peu d'eau bouillante, la liqueur reste limpide pendant un instant, et par le refroidissement on voit se former des cristaux réguliers. Après vingt-quatre heures, les cristaux recueillis soigneusement sur un filtre, lavés avec la plus

petite quantité d'eau possible, sont séchés à l'air. En traitant de la même manière les divers sulfates de quinine du commerce, on trouvera que les poids des tartrates obtenus ne sont pas identiques, parce que la quantité de ces tartrates est influencée par l'eau de cristallisation et par la présence de la cinchonine, dont le tartrate ne se sépare pas dans ces conditions, mais reste dissous. Par conséquent, le poids des tartrates obtenus est un des indices de la valeur commerciale du sulfate de quinine. En traitant les divers sulfates de quinine de cette manière, Jungfleisch a pu obtenir des quantités de tartrates variant de 88.84 à 93.14 p. c. du sulfate employé. Après avoir déterminé le poids des tartrates obtenus des divers échantillons de sulfate de quinine, il les a soumis à l'examen optique suivant la méthode donnée par Oudemans, et il a trouvé que la quantité de sulfate de cinchonidine contenue dans les sulfates de quinine du commerce, varie de 5.47 à 18.46 p. c.

Préparation du sulfate de quinine. — Les procédés employés sont assez variés, chaque fabricant ayant apporté à ce travail les modifications qu'il a crues préférables. Tous sont imparfaitement connus, et cela se comprend par la raison que chaque fabricant juge qu'il est de son intérêt de ne point divulguer le procédé qui donne entre ses mains les meilleurs résultats. Avant de décrire les principaux, nous croyons devoir faire connaître quels sont les peuples qui en consomment ou qui en fabriquent le plus. L'Italie et l'Allemagne marchent au premier rang pour leurs manufactures de quinine. L'Allemagne consomme 56,250 livres de sulfate de quinine; l'Italie, 45,000 livres; la France, 40,000; l'Angleterre, 27,000; l'Inde, 12,000; l'Amérique, 63,000. La production annuelle de ce sel dans le monde entier, n'est pas estimée à moins de 230,000 à 360,000 livres.

Premier procédé. — Le premier procédé employé pour extraire la quinine fut celui de Pelletier et Caventou. Ces chimistes faisaient bouillir l'écorce de quinquina grossièrement pulvérisée, avec 8 à 10 parties d'eau additionnée de 12 p. c. d'acide sulfurique ou de 25 p. c. d'acide chlorhydrique. On laisse environ une heure en contact, on verse la décoction sur une toile et on soumet le résidu à une seconde et à une troisième décoction avec de l'eau contenant moins d'acide. Après séparation et refroidissement des liquides, on ajoute un lait de chaux par portions et en petite quantité, de façon à en ajouter un léger excès. La quinine et les autres alcaloïdes précipitent, mélangés de matière colorante. Ce précipité quino-calcaire est séparé, mis à égoutter, exprimé, et les eaux d'expression sont réunies et conservées, car au bout d'un certain temps elles donnent un nouveau dépôt d'alcaloïdes. Le mélange de chaux et d'alcaloïdes est desséché et traité par l'alcool en vase clos, au bain-marie. Avec les quinquinas riches en quinine, comme le calisaya, on prend

de l'alcool à 70-80° ; avec les quinquinas moins riches, on prend un alcool plus fort, soit de l'alcool à 85-90°.

On épuise le tourteau à l'alcool chaud, à plusieurs reprises ; chaque fois on exprime : on réunit les liqueurs alcooliques, on les filtre et on les concentre par distillation. Les écorces riches en cinchonine abandonnent alors des cristaux de cette base, tandis que les eaux mères retiennent de la quinine et un peu de cinchonine.

On neutralise ces eaux mères par l'acide sulfurique étendu, de façon à leur communiquer une réaction à peine acide, et on chasse ce qui reste d'alcool. La liqueur se prend en une masse cristalline formée par le sulfate de quinine, tandis que le sulfate de cinchonine, plus soluble, reste en dissolution.

Si les écorces sont très riches en quinine et pauvres en cinchonine, on opère autrement : il suffit de neutraliser les deux bases par l'acide sulfurique dilué et de chasser ensuite l'alcool par le refroidissement ; le sulfate de quinine cristallise.

On met cette masse cristalline à égoutter, on la lave pour la débarrasser de l'eau mère colorée qui l'imprègne.

Le sulfate de quinine coloré ainsi obtenu est réduit en pâte au moyen de l'eau chaude et additionné de noir animal lavé. On abandonne ce mélange jusqu'au lendemain, afin d'obtenir une décoloration plus parfaite. On reprend le mélange par l'eau bouillante et on filtre la liqueur bouillante, on concentre suffisamment, et le sulfate de quinine cristallise absolument blanc par le refroidissement. On attend deux jours et on sépare le sel, qu'on place sur des doubles feuilles de papier. On porte à l'étuve en maintenant ce sel couvert, pour éviter l'action de la lumière, qui le colorerait. Il ne faut chauffer que légèrement et pendant le temps juste nécessaire pour dessécher le sel, une dessiccation trop longtemps maintenue amenant l'efflorescence du sulfate de quinine.

Des eaux mères on sépare le sulfate de quinine qu'elles contiennent en ajoutant de l'ammoniaque qui précipite en totalité la quinine et la cinchonine. On sépare ces alcaloïdes, on les convertit en sulfates, on décolore au charbon s'il est nécessaire. Si la quantité d'acide ajouté est trop forte, on neutralise l'excès par addition d'un peu de carbonate de chaux. La liqueur convenablement concentrée est filtrée bouillante et, par refroidissement, abandonne de nouveaux cristaux. Les eaux mères sont reprises et traitées comme on vient de le faire, afin d'extraire tout le sulfate de quinine. On évite autant que possible les évaporations, la chaleur donnant des produits colorés et difficilement cristallisables.

Après la troisième séparation de la quinine, on a ordinairement avan-

tage à la précipiter et à la reprendre par l'alcool fort, qui dissout surtout la quinine.

Dans cette préparation, il est avantageux de remplacer la chaux par le carbonate de soude; l'emploi de la chaux et la présence du chlorure de calcium amenant une petite perte de quinine.

Deuxième procédé. — L'écorce de quinquina est épuisée par de l'eau bouillante additionnée d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique. Les liqueurs résultant de ce traitement, qui est fait en plusieurs fois, sont sursaturées par l'ammoniaque, la soude ou le carbonate de soude tant qu'il se forme un précipité.

Il faut prendre soin de ne point ajouter un trop grand excès d'alcali.

La liqueur renfermant le précipité en suspension est portée à l'ébullition et additionnée d'une certaine quantité d'acide gras solide. L'acide gras fond, se combine aux alcaloïdes et forme ainsi un savon insoluble renfermant ces alcaloïdes. On laisse refroidir; après refroidissement, on retire l'acide gras solidifié et on fait bouillir ce savon d'alcaloïde dans l'eau distillée jusqu'à ce que cette eau reste limpide. On traite alors par de l'eau acidulée chaude et même bouillante, qui enlève au savon ses alcaloïdes.

On laisse refroidir pour séparer l'acide gras. La solution aqueuse neutralisée à chaud par un alcali laisse déposer des produits colorés qu'on sépare, et par le refroidissement, le sulfate de quinine cristallise.[1]

On peut remplacer l'acide gras par un corps gras neutre, ou d'une manière plus générale par une substance capable de dissoudre la quinine et la cinchonine, la substance employée n'étant pas soluble dans l'eau. On séparera ensuite par décantation la substance insoluble qui contient les alcaloïdes.

Il suffit alors de traiter par de l'eau acidulée pour séparer les bases en les salifiant.

S'il est nécessaire, on purifie les alcalis par précipitation dans la liqueur aqueuse.

Le principe de la méthode de séparation des alcaloïdes du quinquina, appliqué dans le procédé de Clarke, c'est-à-dire la séparation de la cinchonine, de la quinine et des autres alcaloïdes, au moyen d'un dissolvant non miscible à l'eau, est la base de la fabrication industrielle du sulfate de quinine.

Troisième procédé. — On fait un mélange de quinquina en poudre et de chaux, et on l'introduit dans une série d'appareils à déplacement; ce mélange quino-calcaire est épuisé par l'alcool, la solution alcoolique est distillée et le résidu repris par de l'eau additionnée d'acide sulfurique; on obtient ainsi du

sulfate de quinine peu coloré, et qui devient incolore à la suite d'une seconde cristallisation. Mais les eaux mères retiennent une certaine quantité d'alcaloïdes qu'on précipite par l'ammoniaque et qu'on fait rentrer dans la fabrication.

Industriellement, ce procédé est inapplicable, vu le prix trop élevé de l'alcool.

Quatrième procédé. — On traite le quinquina pulvérisé par un alcali caustique, la soude par exemple. On dissout ainsi le tannin, le rouge cinchonique insoluble, les matières colorantes et résineuses, mais non pas la quinine.

Le quinquina est ensuite placé dans un appareil à déplacement et traité par de l'eau additionnée de 3 p. c. d'acide chlorhydrique.

A la liqueur acide qui a servi à lixivier le quinquina on ajoute de la soude caustique en quantité suffisante pour précipiter les alcaloïdes. Le dépôt se réunit rapidement, on décante la liqueur foncée qui surnage, et on le recueille sur une toile où on le lave avec un peu d'eau. On transforme la quinine en sulfate. (Rabourdin.)

Ce procédé, relativement économique, est susceptible de donner de bons résultats.

Cinquième procédé. — Dans l'industrie, on emploie les huiles lourdes pour l'extraction de la quinine. Toutes les huiles lourdes ne conviennent pas à cette opération; on doit choisir les huiles lourdes de schiste.

On fait d'abord un mélange quino-calcaire; les tourteaux de quinquina et de chaux sont desséchés, puis mis en poudre. On les délaye en les triturant avec de l'huile lourde dans un vase de cuivre étamé, chauffé au bain-marie à une température qui ne peut dépasser 100°. On agite continuellement pendant une heure et on laisse déposer. On décante, on renouvelle à trois ou quatre reprises le traitement par l'huile lourde, les solutions des alcaloïdes dans l'hydrocarbure sont réunies, introduites dans un vase terminé en entonnoir à sa partie inférieure et muni d'un robinet. On ajoute à ce liquide, en agitant constamment, de l'eau acidulée par l'acide sulfurique. Les sulfates formés passent en solution dans l'eau. On attend un certain temps, l'hydrocarbure surnage le liquide, et la solution du sulfate est décantée par le robinet inférieur.

On porte à l'ébullition ce liquide additionné de noir animal lavé, on filtre bouillant et on laisse cristalliser. L'huile qui a servi à ce premier traitement peut immédiatement, et sans aucune autre manipulation, être employée de nouveau pour extraire les alcaloïdes d'un autre mélange calcaire.

Sixième procédé. — On peut, et avec avantage, remplacer la préparation du mélange quino-calcaire par l'opération suivante : Le quinquina est pulvérisé finement et arrosé par une solution saturée de carbonate de soude; la poudre absorbe le liquide et on constate que le mélange se recouvre de car-

bonate de soude effleuri. Si la quantité d'eau employée a été trop grande, on dessèche la masse ; mais quand on a bien opéré, on peut éviter cette opération, et moins on a recours à la chaleur, meilleur est le rendement ; en tout cas, le mélange doit être sec, mais ne point avoir été trop chauffé, afin que les alcaloïdes restent à l'état d'hydrates. Le produit résultant de ce traitement est pulvérisé et épuisé par un hydrocarbure lourd, soit une huile lourde de schiste. La solution des alcaloïdes dans l'hydrocarbure est agitée avec de l'eau additionnée d'acide sulfurique. Elle cède alors à l'eau les alcalis, transformés en sulfates, et peut ensuite servir de nouveau comme dissolvant. Le sulfate de quinine cristallise dans la dissolution aqueuse.

Lorsqu'on opère sur des écorces où la quinine domine par rapport à la cinchonine et aux autres alcaloïdes, il est avantageux d'effectuer la séparation de la quinine en utilisant la différence de solubilité dans l'eau froide que présentent les différents sulfates. Ainsi, le sulfate de cinchonine est plus soluble dans l'eau que le sulfate de quinine. On ajoute donc aux liqueurs de l'acide sulfurique étendu, de manière à leur communiquer une réaction à peine acide ; s'il y a de l'alcool, on le retire par distillation. Par le refroidissement, le liquide se prend en une masse cristalline composée de sulfate de quinine ; on sépare les eaux mères par filtration et expression, on purifie le sulfate de quinine par le noir animal lavé et par recristallisation. Les eaux mères retenant de la quinine, on les précipite par un excès de carbonate de soude, on transforme le précipité en sulfate et on le purifie par recristallisation.

Dans la préparation de la quinine, on doit toujours chercher à éviter la production de composés amorphes, désignés par Sertuerner sous le nom de quinoïdine. Cette quinoïdine est un produit de transformation des alcaloïdes du quinquina. Elle semble avoir deux origines distinctes. Elle prend naissance dans les conditions de dessiccation défectueuse auxquelles sont soumises les écorces dans les pays où on les récolte, ou dans le travail de la fabrication. On doit éviter l'action de la lumière, l'action de la chaleur en présence de l'air et d'alcali plus ou moins concentré.

Septième procédé. — Les anciens procédés donnent de bons résultats, mais ne sont point pratiqués par l'industrie, à cause du prix de revient.

Cependant, avec beaucoup des écorces que l'on rencontre actuellement dans le commerce, écorces dans lesquelles les quantités de quinine sont parfois faibles par rapport à la quinidine et à la cinchonidine, ces procédés ne seraient point applicables sans modification. Il en est de même des procédés industriels, et il est certain qu'une fois les alcaloïdes extraits, chaque fabricant a recours au procédé de séparation et de purification le plus avantageux, eu égard à la nature de l'écorce et au pays où se fait la préparation.

C'est ainsi que certains fabricants utilisent l'éther pour faire des fractionnements; l'éther est manié de façon à éviter les pertes.

Sulfate neutre de quinine. — Tantôt il est en aiguilles allongées soyeuses, présentant l'aspect de l'amiante, tantôt en petits prismes terminés par une troncature ou par deux, trois, quatre facettes prenant naissance chacune sur les faces du prisme. Il se distingue du sulfate basique par sa plus grande solubilité dans l'eau. Il se dissout dans 11 parties d'eau à 13° et dans 8 parties d'eau à 22°. D'après Regnault, 1 partie de sulfate neutre de quinine se dissout à 15° dans 495 parties d'eau distillée. A 100° il fond dans son eau de cristallisation. L'alcool faible ainsi que l'alcool absolu le dissolvent en plus grande quantité à chaud qu'à froid.

La solution aqueuse présente une belle fluorescence bleue.

Il forme avec le sulfate de sesquioxyde de fer un sel double en octaèdres semblables aux cristaux de l'alun.

On l'obtient en traitant le sulfate basique par un léger excès d'acide sulfurique.

Sulfate acide de quinine. — Ce sel se présente sous l'aspect d'aiguilles prismatiques blanches et est très soluble dans l'eau, à la température ordinaire, bien plus soluble encore dans l'eau chaude, bien moins soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Obtenu de sa solution alcoolique, ce sel est gélatineux; cette gelée, séparée du liquide et exprimée, se transforme en cristaux qui retiennent 5 molécules d'eau.

Il est obtenu en dissolvant le sulfate neutre dans de l'acide sulfurique moyennement concentré, et en évaporant dans le vide sulfurique.

Le *sulfo-arséniate* est jaune de soufre. On l'obtient lorsqu'on ajoute à une dissolution froide d'un sel de quinine une solution de sulfo-arséniate de soude, ou encore en faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré dans une solution d'arséniate de quinine.

Le *séléniate* cristallise en tables rhombiques insolubles dans l'alcool; il prend naissance en mettant en présence de la quinine et un excès d'acide sélénique.

Sels organiques. — L'*acétate basique* cristallise en longues aiguilles brillantes, fusibles à 140°. Il est très soluble dans l'eau bouillante et peu soluble dans l'eau froide; il est très instable.

L'*acétate neutre* est en cristaux verts; il se forme quand on ajoute de l'acétate de cuivre ammoniacal à une solution alcoolique de quinine et qu'on évapore.

Le *benzoate* cristallise en prismes solubles dans 373 parties d'eau à 10°.

Le *carbonate* dépose en aiguilles cristallines s'effleurissant à l'air et se transformant en quinine lorsqu'on les soumet à une température de 100°. On le prépare en délayant dans l'eau de la quinine récemment précipitée et en faisant passer du gaz carbonique jusqu'à complète dissolution.

Le *formiate* est en cristaux très solubles dans l'eau et semblables à ceux du sulfate.

L'*isovalérianate* se présente sous la forme d'aiguilles brillantes ou de cristaux octaédriques peu solubles dans l'eau et assez solubles dans l'alcool. Il est formé par l'action de l'isovalérianate de soude sur le sulfate de quinine.

Le *lactate* est en aiguilles plates et soyeuses ressemblant au sulfate. Pour l'obtenir on dissout la quinine dans l'acide lactique.

Le *méconate* forme des cristaux solubles dans l'eau bouillante.

Le *mellate* a l'aspect de tables rhombiques nacrées. Ce sel est à peine soluble dans l'eau froide, se dissout dans l'eau bouillante, jaunit et perd un peu d'eau à 130°; il se forme quand on mêle une solution alcoolique de quinine avec l'acide mellique.

L'*oxalate basique* est en fines aiguilles prismatiques. On précipite une dissolution d'acétate de quinine par l'oxalate d'ammoniaque, on lave le précipité à l'eau froide, on le dissout dans l'alcool, qui laisse déposer le sel en se refroidissant.

L'*oxalate neutre* cristallise en petites aiguilles prismatiques, très solubles dans l'eau.

Le *quinate* se prépare par double décomposition entre le sulfate de quinine et le quinate de baryte. Par évaporation de la solution, il se dépose en croûtes mamelonnées ou en aiguilles cristallines. On peut le retirer directement des quinquinas.

Le *salycilate* cristallise dans l'alcool en prismes; il est soluble à 16° dans 225 parties d'eau et 120 parties d'éther, et à 13° dans 20 parties d'alcool à 90°.

Le *succinate* a été obtenu par Hesse en prismes allongés renfermant 8 molécules d'eau. Ces cristaux sont peu solubles dans l'eau froide, 1 partie se dissout à 10° dans 910 parties d'eau; ils sont très solubles dans l'eau bouillante et dans l'alcool.

Le *tannate de quinine* a été décrit pour la première fois par Pelletier et Caventou. Le produit obtenu est un sel amorphe, et les conditions de la formation donnent des composés différents.

Ce sel a été étudié depuis par Jobst et par Regnault.

Jobst indique les deux sels suivants : $C^{40}H^{24}Az^2O^4,2C^{28}H^{10}O^{18}+4H^2O^2$ et $C^{40}H^{24}Az^2O^4.3C^{28}H^{10}O^{18}+8H^2O^2$. (*Jahr.* 1878, p. 877.)

Regnault donne le procédé de préparation qui suit : On ajoute une solution de tannin à une solution d'acétate de quinine jusqu'à ce que le précipité de tannate d'abord formé soit redissous. On neutralise la solution, et le tannate de quinine se dépose. Il est séparé par filtration, lavé à l'eau distillée et, aussitôt que la liqueur devient opalescente, il est séché à l'air, réduit en

poudre; on le lave alors jusqu'à ce qu'il ne contienne plus de substance étrangère.

Le tannate ainsi préparé est d'une composition constante : il renferme 1 équivalent de quinine pour 2 d'acide tannique, comme l'un des sels de Jobst.

Regnault, pour proposer ce procédé, s'est basé sur les faits suivants :

Le tannate de quinine est insoluble dans les solutions d'acétates.

Dans les solutions d'acétates, le précipité se contracte et se sépare facilement de la liqueur.

Le tannate de quinine est soluble dans l'acide acétique et l'acide tannique; séché à l'air, il prend une cohésion suffisante pour permettre une pulvérisation et un lavage parfaits.

Le tannate de quinine est insoluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme, lentement soluble dans la glycérine et très soluble dans l'alcool.

L'eau le dédouble peu à peu; aussi, par lavage, on enlève l'acide et, finaement, il reste surtout de la quinine.

La décomposition par l'eau est d'autant plus marquée que l'eau agit à température plus élevée;

Comme l'acide tannique dissout le tannate, comme le sel se dédouble, il en résulte qu'on ne peut déterminer exactement le coefficient de solubilité du tannate de quinine.

Le *tartrate basique* est une poudre cristalline anhydre, obtenue quand on mélange du sulfate de quinine et du tartrate neutre de potasse. Sel peu soluble dans l'eau et neutre au tournesol.

D'après Oudemans, ce sel renferme 1 molécule d'eau.

Le *tartrate neutre*, dit aussi bitartrate, s'obtient par évaporation d'une solution de quinine dans l'acide tartrique, l'acide étant en excès. Le bitartrate de quinine est cristallisable et très soluble.

L'acide tartrique droit et l'acide tartrique gauche donnent à la quinine des sels complètement isomériques. Ils diffèrent par la forme cristalline, et le sel dérivé de l'acide gauche perd plus facilement son eau de cristallisation que le sel droit.

Le sel gauche perd de l'eau à 100°; à 160° les deux sels ont perdu toute leur eau de cristallisation, soit 4.4 p. c. (Pasteur.)

Pour éviter aux pharmaciens et aux médecins des recherches souvent longues et toujours fastidieuses, nous mettons sous leurs yeux le tableau des équivalents thérapeutiques des principaux sels de quinine, tableau dressé par Boymond à la demande du Dr Constantin Paul.

Ce tableau comprend les noms des principaux alcaloïdes, leur formule pour bien spécifier le type correspondant à la composition centésimale, leur équi-

valent, leur contenance pour cent en alcaloïde, acide, eau de cristallisation, leur solubilité dans l'eau.

Tableau des équivalents thérapeutiques des principaux sels de quinine.

SELS.	FORMULES.	Équivalents.	Alcaloïde p. c.	Acide p. c.	Eau de cristallisation p. c.	Solubilité d'une partie dans l'eau à 15°.	Un gramme d'eau dissout : sel de quinine.	Un gramme d'eau renfermant : quinine anhydre.	Pour un gramme de quinine anhydre, il faut donner :
Hydrate	$C^{40}H^{24}Az^2O^4; 6Aq.$	378	85.72	»	14 28	1670	0gr00059	0gr00050	1gr16
Acétate	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, C^4H^4O^4.$	384	84 37	15.63	»	Très peu soluble.	»	»	1.18
Chlorhydrate basique .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4; HCl; 4Aq.$	396.5	81.71	9 21	9.08	21.40	0.046	0 0388	1.22
Lactate basique . . .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, C^6H^5O^5, HO.$	414	78.26	21.74	»	10.29	0.097	0.0759	1 27
Bromhydrate basique .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, HBr; 2Aq.$	423	76 60	19 15	4 25	45.02	0 022	0.0168	1.30
Valérianate basique .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4; C^{10}H^9O^3, HO.$	426	76.06	23.94	»	33.70	0 029	0.0220	1 31
Sulfate basique . . .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, SO^3, HO; 7Aq.$	436	74.31	11 24	14.45	581	0.0017	0.0012	1.34
Sulfovinate neutre . .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, C^4H^5O, 2(SO^3, HO).$	455	71.20	28 80	»	3 30	0.303	0.215	1 39
Arséniate	$2(C^{40}H^{24}Az^2O^4), AsO^5, 3HO; 16Aq.$	934	69.38	15.21	15 41	Très peu soluble.	»	»	1.44
Salycilate basique . .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, C^{14}H^5O^5, HO, Aq.$	471	68.79	29.30	1 91	863	0.0011	0 0007	1.45
Citrate	$2(C^{40}H^{24}Az^2O^4), C^{12}H^5O^{11}, 3HO; 14Aq.$	966	67.08	19.86	13.06	820	0.0012	0.0008	1.49
Bromhydrate neutre .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, 2HBr; 6Aq.$	540	60.67	30.34	8.99	6.33	0.158	0.0958	1 64
Sulfate neutre (bisulfate)	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, 2(SO^3, HO); 14Aq.$	548	59.12	17.89	22.99	8.81	0 113	0.0668	1.69
Ferrocyanhydrate . .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, 2(Cy^3Fe, H^2); 4Aq.$	576	56.25	37.50	6.25	Très peu soluble.	»	»	1.77
Iodhydrate acide . .	$C^{40}H^{24}Az^2O^4I, HI.$	579	55.95	44.05	»	»	»	»	1.78
Tannate	$C^{40}H^{24}Az^2O^4, 3(C^{28}H^{10}O^{18}); 16Aq.$	1434	22.60	67.36	10.04	800	0.0012	0.00028	4.42

Extraction de la quinine. — Quand on possède le produit nommé *quinine brute*, *quinio* ou *quinium*, lequel est obtenu, en Amérique, en traitant l'écorce fraîche de quinquina par de la chaux et de l'alcool, il suffit de le faire bouillir avec de l'acide sulfurique étendu. On obtient ainsi une abondante cristallisation de sulfate de quinine. De ce sulfate on dégage la quinine par l'ammoniaque ou la soude diluée.

On prépare ordinairement la quinine en prenant un sel de quinine, généralement le sulfate, car c'est celui que le commerce livre le plus facilement et dans un état de pureté suffisante, et en l'additionnant d'un excès de soude diluée ou d'ammoniaque. La quinine se sépare alors sous forme d'une poudre amorphe qui, laissée en contact avec la liqueur mère, s'hydrate et cristallise peu à peu en fines aiguilles.

On obtient une quinine très pure en décomposant le periodure de quinine par l'acide sulfhydrique.

Dosage de la quinine et des alcaloïdes des quinquinas. — Le quinquina étant un des meilleurs agents dont dispose la thérapeutique, il est important d'être bien renseigné sur la richesse en alcaloïdes de cette écorce, et surtout sur la proportion de quinine qu'on peut en retirer.

Bien des procédés ont tour à tour été prônés à cet effet. On peut en former deux catégories : 1° ceux qui dosent en bloc les alcaloïdes ; 2° ceux qui n'ont en vue que la quinine.

Procédé Henry. — Un des premiers a été donné par Henry ; il consistait à précipiter les alcalis organiques par une solution de tannin. Mais le tannin ne se combine pas seulement aux alcaloïdes, et les tannates sont d'ailleurs d'autant plus solubles que la décoction s'éloigne de la neutralité.

Procédé Guibourt. — Guibourt, ayant saisi une relation assez constante entre les proportions de quinate calcaire et d'alcaloïdes, remplaça le tannin par le sulfate de soude. L'abondance de sulfate de chaux précipité indiquait la richesse de l'écorce. Les pharmacologistes anglais remplacent le sulfate de soude par l'oxalate d'ammoniaque. Le dosage est plus approximatif, mais ne saurait être rigoureux.

Procédé Wœhler. — On épuise 30 grammes de quinquina pulvérisé avec de l'eau bouillante à laquelle on a ajouté 4 grammes d'acide chlorhydrique ; on filtre et l'on évapore la décoction bouillante jusquà siccité, on traite le résidu par l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. Les chlorhydrates se dissolvent, tandis que le rouge cinchonique reste à l'état insoluble. On précipite la solution par l'ammoniaque, on dessèche et on pèse le précipité. On obtient ainsi le poids total d'alcaloïdes qu'il est facile d'isoler.

Procédé Buchner. — On fait bouillir pendant une demi-heure 30 grammes

de poudre de quinquina avec 350 grammes d'eau à laquelle on a ajouté 2 grammes d'acide sulfurique; on filtre la liqueur et on la précipite par l'ammoniaque ou par le carbonate de soude. Le précipité est recueilli sur un filtre, lavé à l'eau froide, exprimé entre du papier à filtre et desséché à l'étuve. La solubilité des alcaloïdes dans l'eau et la difficulté de les débarrasser de la matière colorante rendent ce procédé inexact.

Procédé Orillard. — On fait, avec un mélange de quinquina en poudre fine, de chaux éteinte et d'eau, une pâte que l'on dessèche complètement. On ajoute à cette poudre un certain volume d'alcool à 86° bouillant. Le contact est maintenu un certain temps; on prend la moitié du volume total, ce qui représente la moitié du poids de quinquina prélevé pour l'essai.

Cette dissolution alcoolique des alcaloïdes est légèrement acidifiée par l'acide sulfurique, évaporée à siccité, et le résidu repris par l'eau.

La liqueur limpide est précipitée par un léger excès de soude, et les alcalis mixtes sont recueillis, lavés, séchés et pesés.

Procédé Maitre. — On fait bouillir pendant deux heures 10 grammes de quinquina concassé dans 12 grammes d'eau additionnée de 1gr50 d'acide chlorhydrique. On passe et on renouvelle la décoction en employant les mêmes doses d'eau et d'acide et en ayant soin de remplacer au fur et à mesure l'eau évaporée. Les deux décotions sont réunies, évaporées à moitié de leur volume et traitées par un léger excès de chaux hydratée. Le précipité recueilli avec soin est desséché à 100° et agité à plusieurs reprises avec de l'éther anhydre dans un flacon bien bouché; par l'évaporation spontanée, l'éther laisse déposer la quinine presque blanche. Le résidu, repris par de l'alcool à 90°, donne la cinchonine.

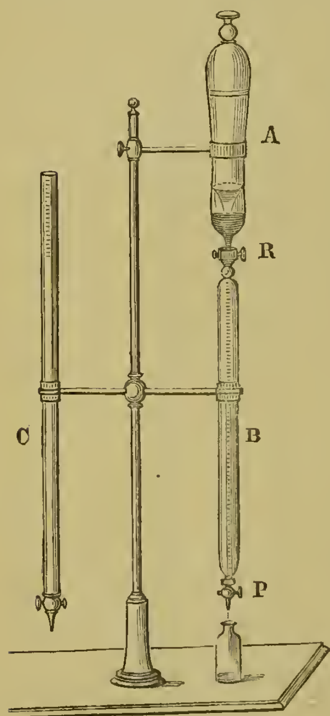
Carles fait à ce procédé les reproches suivants :

Sous l'influence prolongée de la chaleur et des acides, les alcaloïdes s'altèrent; la quinine est soluble dans le chlorure de calcium, la dessiccation du précipité calcaire est longue et minutieuse, et s'il a été bien desséché, l'éther réellement anhydre n'entraîne qu'une faible partie de la quinine, même après plusieurs heures de contact; tandis qu'elle est cependant entraînée par le chloroforme, l'alcool, l'éther aqueux ou alcoolisé. Dans ce cas, toutefois, elle contient de la cinchonine dissoute, sans doute, par entraînement. Enfin, si l'on a affaire à un quinquina à aricine, cet alcaloïde, soluble dans l'éther, se trouvera également entraîné.

Procédé Soubeiran. — Soubeiran a donné un procédé de dosage qui n'est en réalité qu'une modification du procédé de Guillermond : le quinquina, pulvérisé, est mélangé avec moitié de son poids de chaux éteinte et traité dans un appareil à déplacement par une quantité d'alcool à 80° égale à dix

fois le poids de quinquina. On acidule légèrement les liqueurs par de l'acide sulfurique et l'on évapore à siccité au bain-marie; le résidu est repris par l'eau, filtré et introduit dans un flacon avec un volume de chloroforme égal à celui du liquide de filtration; on ajoute de l'ammoniaque en quantité suffisante pour décomposer les sulfates d'alcaloïdes et on agite. Après repos, la solution chloroformique, qui contient tous les alcaloïdes, est séparée; le chloroforme est évaporisé et les alcalis qui restent sont pesés. On dose la quinine dans ces alcaloïdes en la séparant par l'éther.

Procédé Glenard et Guillermond. — On prend 10 grammes de quinquina pulvérisé, que l'on humecte avec de l'eau chaude, puis, au bout de quelques minutes, on ajoute par portions successives 10 grammes de chaux délitée et une petite quantité d'eau, de manière à faire une pâte. La chaux pénètre dans l'écorce et met la quinine en liberté. Ce mélange, desséché au bain-marie jusqu'à ce que la poudre quino-calcaire n'adhère plus au pilon, est traité par un volume connu d'éther pur dans un appareil spécial qui se compose d'un tube digesteur A (fig. ci-contre), d'une capacité de 150 c. c. environ, présentant deux ouvertures d'un égal diamètre bouchées exactement avec du liège. La poudre étant introduite dans ce tube, on verse dessus 100 c. c. d'éther et l'on agite vivement. Après un quart d'heure, on soutire le liquide éthéré par le robinet R. Ce robinet est destiné à servir de filtre. La partie qui entre dans le tube A s'évase en entonnoir sur les bords duquel on étale un papier à filtrer que l'on fixe à l'aide d'un anneau métallique. La pointe du robinet s'engage dans le tube B, à travers un bouchon percé. Ce tube, destiné à recueillir la liqueur éthérée sans déperdition, a été appelé tube collecteur. Il est en même temps mesureur, car il est gradué et se termine, à sa partie inférieure, par un robinet P qui permet de mesurer exactement une quantité de liqueur à titrer.



Les tubes digesteur et collecteur étant disposés comme le représente la figure, on ouvre le robinet du digesteur et l'on débouche légèrement pour donner accès à l'air. Immédiatement, l'éther s'écoule dans le tube B. Il est ordinairement limpide; mais s'il était trouble, il faudrait perdre les premières portions du liquide en ouvrant le robinet P. Les opérations précédentes

donnent un liquide qui, sous un volume déterminé, 100 c. c., renferme toute la quinine contenue dans 10 grammes de quinquina. Il ne reste plus qu'à doser l'alcaloïde dans ce liquide. Il suffit, pour atteindre ce but, de faire écouler dans un petit flacon 20 centimètres du liquide éthéré et d'ajouter dans ce flacon 10 c. c. d'une eau acidulée contenant par litre 3gr02 d'acide sulfurique monohydraté. Ce liquide, composé dans ces proportions, contient pour 10 c. c. (302 milligrammes) la quantité d'acide nécessaire pour transformer en sulfate soluble toute la quinine (1 décigramme) contenue dans 20 c. c. d'une dissolution éthérée provenant d'un quinquina qui contiendrait 50 grammes de quinine par kilogramme. Il faut agiter vivement le flacon pour mettre en contact le liquide acide avec la solution éthérée. Toute la quinine passe dans le liquide acide en se transformant en sulfate, ce dont on s'aperçoit aisément à la teinte opaline que prend la couche aqueuse. En même temps une certaine quantité d'acide sulfurique proportionnelle à la quantité d'alcaloïde contenu dans 20 c. c. de dissolution est neutralisée et disparaît. Dès lors, pour doser la quinine, il suffit de connaître la quantité d'acide sulfurique combiné ou bien celle qui est en liberté. Dans ce but, on emploie une eau ammoniacale faible et composée de manière à saturer son volume d'acide. Cette dissolution ammoniacale est introduite dans une burette de Mohler C, divisée en 100°, qui représentent 10 c. c.; on la fait tomber goutte à goutte dans le flacon, elle traverse l'éther et arrive au contact du mélange d'acide sulfurique et du sulfate de quinine; elle sature ainsi tout l'acide libre. Pour bien saisir le moment ou cet acide est saturé, il faut ajouter d'avance quelques gouttes de teinture de bois du Brésil. La matière colorante, jaune tant que la liqueur est acide, vire au rouge violacé par la moindre trace d'alcali libre. Dès que la saturation est obtenue, il est facile de reconnaître, par le volume d'ammoniaque restant dans la burette, la quantité d'acide sulfurique que la quinine a saturée et par suite la proportion de cette base contenue dans les quinquinas. Seulement, il faut remarquer que 10 c. c. d'acide sulfurique quinométrique contiennent 0gr0302 d'acide monohydraté et que cette quantité est double de celle qui est nécessaire pour saturer 1 décigramme de quinine; elle correspond donc à 2 décigrammes de quinine. Ces 10 c. c. sont divisés en centièmes; chaque degré ou centième représente donc 2 milligrammes de quinine.

Toutefois il est préférable de préparer un acide quinométrique avec 1gr507 d'acide sulfurique monohydraté, soit 0gr01507 par décigramme cube, quantité qui sature 1 décigramme de quinine.

Procédé Rabourdin. — On prend 10 grammes de quinquina calisaya en poudre fine, on les humecte avec de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique

à 4 p. c., la poudre est ensuite tassée uniformément dans une allonge garnie d'un peu de coton et lessivée avec la même eau acidulée qui a servi à l'humecter. S'il ne s'est pas produit de fausses routes dans la poudre, si le déplacement s'est opéré régulièrement, la poudre est épuisée quand on a obtenu 100 à 120 grammes de colature; on verse alors dans cette liqueur 12 à 15 grammes de soude caustique liquide qu'on mêle par l'agitation, puis on recueille le précipité sur un filtre qu'on lave avec un peu d'eau, quand tout le liquide rouge est passé.

Quand le filtre est bien égoutté, on l'enlève de l'entonnoir, on le renverse dans une capsule et on l'arrose d'eau acidulée d'acide chlorhydrique, de manière qu'il y ait un léger excès de ce dernier. Quand la dissolution est opérée, on exprime le papier avec une baguette de verre et on verse le liquide sur un petit filtre; le papier qui vient d'être exprimé est lavé à deux reprises avec un peu d'eau qu'on passe sur le même filtre et qui lave ce dernier. On obtient une liqueur légèrement colorée en jaune fauve qu'on blanchit en ajoutant de l'ammoniaque faible jusqu'à ce qu'il apparaisse un nuage blanc; si ce dernier ne disparaît pas par l'agitation, on verse quelques gouttes d'eau acidulée, de manière que le précipité soit brun foncé. On filtre alors, on lave le filtre avec un peu d'eau distillée, et, dans la liqueur qui doit être blanche et limpide, on verse un excès d'ammoniaque qui précipite la quinine. Cette dernière est recueillie sur un filtre, lavée avec de l'eau distillée et séchée à l'air libre. Quand elle est sèche, elle se détache très facilement du papier; c'est alors qu'on en prend le poids qui indique la richesse de l'écorce.

Procédé Carles. — Le quinquina, très finement pulvérisé, est mélangé avec un lait de chaux. Le mélange quino-calcaire est desséché, puis épuisé par le chloroforme. Pour épuiser un mélange fait avec 20 grammes de quinquina, 6 à 8 grammes de chaux éteinte et 30 à 35 grammes d'eau, desséché complètement au bain-marie, il faut employer 150 grammes environ de chloroforme, mais cette quantité n'est cependant pas toujours suffisante.

L'épuisement étant complet, ce qu'on constate à ce que le chloroforme après passage sur le mélange quino-calcaire ne laisse aucun résidu par évaporation, on distille la liqueur chloroformique, on reprend le résidu de la distillation par de l'eau aiguisée d'acide sulfurique et on filtre; les résines sont ainsi éliminées, du reste le chloroforme n'en dissout que très peu. S'il dissout moins bien les alcaloïdes que l'alcool, il présente du moins l'avantage de séparer peu de matières résineuses, qui gênent parfois pour les traitements qu'on doit faire subir au produit obtenu.

La solution chaude des sulfates d'alcaloïdes est additionnée goutte à goutte, au moyen d'une pipette, d'abord d'ammoniaque ordinaire, puis d'ammoniaque

très diluée jusqu'au moment où le liquide présente une réaction *à peine acide*. Par le refroidissement la quinine cristallise à l'état de sulfate, et forme un gâteau solide, qu'on sépare, qu'on égoutte et qu'on lave sur un filtre sans plis, avec quelques gouttes d'eau.

Les autres alcaloïdes restent dans les eaux mères.

Le sulfate de quinine se sépare d'autant mieux qu'il est à peine soluble dans le sulfate d'ammoniaque.

Il importe de remarquer, quand on applique ce procédé, que si, au lieu d'une réaction à peine acide, l'acidité est un peu plus marquée, il y a perte de sulfate de quinine ; on peut facilement éviter cet écueil en ajoutant une quantité d'ammoniaque telle, qu'au moment même de l'addition d'ammoniaque la liqueur chaude soit plutôt neutre ou d'une alcalinité à peine sensible : après refroidissement, on a une liqueur à peu près neutre et toute perte est évitée.

Lorsqu'on applique ce procédé à des écorces riches en quinine, il donne de bons résultats, mais certains quinquinas, très riches en quinidine ou autres alcaloïdes cristallisables, donnent par ce procédé une belle masse cristalline qui n'est point du sulfate de quinine pur. On peut à l'avance prévoir ce résultat, car les écorces riches en quinine laissent dans la cornue, après distillation du chloroforme, un résidu amorphe ; les écorces riches en quinidine ou cinchonidine laissent au contraire un résidu cristallin.

Procédé de Vry. — En appliquant ce procédé, on peut séparer et doser les différents alcaloïdes des quinquinas.

On fait un mélange quino-calcaire qu'on traite par l'alcool à 94°, à la température de l'ébullition, on laisse refroidir et déposer, on décante, on reprend le résidu à deux fois par l'alcool bouillant et on réunit les différents liquides ; on ajoute de l'acide sulfurique, on chasse l'alcool et on précipite par la soude ajoutée en quantité suffisante pour avoir une réaction fortement alcaline. Le précipité d'alcaloïdes est séparé et lavé jusqu'au moment où les eaux de lavage commencent à devenir amères ; du reste, un lavage avec trop d'eau dissout les alcaloïdes en quantité très sensible et il suffit d'ajouter un peu de soude aux eaux de lavage pour les voir précipiter.

Ce précipité mixte d'alcaloïdes est séché et pesé ; c'est le poids des alcaloïdes mixtes.

Les alcaloïdes mixtes sont traités par 10 fois leur poids d'éther pur, le mélange restant en contact vingt-quatre heures ; on a alors deux produits à examiner, la solution éthérée et la partie insoluble.

Solution éthérée. — Par évaporation de la solution éthérée, on a un certain poids qui représente la *quinine*, et un mélange d'alcaloïdes amorphes que M. de Vry nomme *quinoïdine*.

On sépare en solution alcoolique la quinine à l'état d'hérapathite : 1 partie d'hérapathite séchée à 100° contient 0.565 de quinine.

On se débarrasse de l'excès d'iode par l'acide sulfureux, on neutralise par la soude, on chasse l'alcool et on lave à l'eau le résidu d'alcaloïdes amorphes que de Vry qualifie de quinoïdine.

Partie insoluble dans l'éther. — On convertit en sulfates les alcaloïdes insolubles, en laissant à la liqueur une réaction très faiblement alcaline. On ajoute du sel de seignette; au bout de vingt-quatre heures le *tartrate de cinchonidine* est séparé. 1 partie égale 0.804 de cinchonidine.

Les liqueurs assez concentrées sont additionnées d'iodure de potassium.

La quinidine donne un précipité d'*iodhydrate de quinidine.* 1 partie égale 0.718 de quinidine.

Avec la soude on précipite alors la *cinchonine.*

On peut opérer encore comme il suit :

1° On prépare un mélange quino-calcaire qu'on traite dans un digesteur de Payen par le chloroforme. L'emploi du digesteur permet un épuisement complet sans employer de trop grandes quantités de chloroforme. Nous supprimons les détails de manipulation, chacun pouvant y suppléer;

2° On agite le chloroforme refroidi avec une liqueur sulfurique titrée; après séparation on dose avec une liqueur alcaline dans un volume déterminé la quantité d'acide resté libre : par différence on a la quantité d'alcaloïdes en solution dans ce volume. On rapporte cette valeur au volume total de liquide, ce qui donne le poids d'alcaloïdes contenus dans la quantité de quinquina traitée par le chloroforme;

3° On sépare la quinine d'après le procédé Carles ;

4° On réajoute ce sulfate de quinine aux eaux mères et on applique la méthode de Vry.

Procédé Landrin. — Le dosage des alcaloïdes est fait en employant les huiles lourdes de schiste. Landrin traite à la température de l'ébullition 400 grammes de quinquina par de l'eau aiguisée d'acide sulfurique. Les liqueurs sont traitées par le carbonate de soude, ce qui amène la précipitation des alcaloïdes. On chauffe le tout avec de l'huile de schiste, qui dissout les alcaloïdes; on les reprend à l'huile de schiste par l'eau acidulée, puis les liqueurs aqueuses exactement saturées par l'ammoniaque sont abandonnées à la cristallisation. Les sulfates, recueillis et pesés, sont ensuite soumis à l'action de l'éther et de l'ammoniaque, ce qui permet de séparer la quinine des autres alcaloïdes.

Landrin a donné deux autres procédés d'analyse.

Procédé Prunier. — En 1879, Prunier, pharmacien à Tonnerre, indiqua

de faire un mélange quinocalcaire et de le traiter par du chloroforme additionné de 1/4 de son poids d'alcool. La liqueur est distillée jusqu'à siccité au bain-marie, le résidu repris par de l'acide chlorhydrique à 1/10.

On filtre la liqueur et on précipite par l'ammoniaque; les alcaloïdes sont recueillis, lavés avec de l'ammoniaque à 1/100, desséchés et pesés. On sépare la quinine par l'éther pur.

Procédé Flückiger. — On épuise le mélange quinocalcaire par de l'éther, sature la liqueur par de l'acide chlorhydrique, chasse l'éther et précipite les alcaloïdes du résidu par un excès de soude caustique, etc.

On peut terminer l'opération en appliquant la méthode de de Vry.

Procédé Hager. — On traite 10 grammes de quinquina pulvérisé par 130 c. c. d'eau, additionnée de 20 gouttes de lessive de potasse à 1.30, et on chauffe pendant environ un quart d'heure. On ajoute ensuite 15 grammes d'acide sulfurique de densité égale à 1.115, on chauffe quinze à vingt minutes, on laisse refroidir et on ramène le volume total à 110 c. c.; on filtre, on lave le filtre et on précipite par 50 c. c. d'une solution d'acide picrique saturée à froid. Au bout d'une demi-heure, le précipité est séparé, lavé et séché à 100°, mais le poids du précipité est variable avec la nature des alcaloïdes; d'après l'auteur, 8 p. 24 répondent à 3.5 d'alcaloïdes. En supposant qu'on ait opéré sur une bonne écorce de calisaya, le poids d'alcaloïdes étant de 35 centigrammes pour 10 grammes d'écorce, on a à peu près 25 centigrammes de quinine, 5 centigrammes de cinchonine, et 5 centigrammes de quinidine; comme approximation, ce procédé est rapide et commode.

Procédé Gunning. — Ce chimiste traite les écorces par une solution alcaline, ajoute ensuite du plâtre, dessèche et reprend par l'alcool amylique. Par évaporation de l'alcool amylique, il a les alcaloïdes, qu'il suffit de peser.

Procédé Perret. — Perret indique de chauffer 10 grammes d'écorce de quinquina avec 50 grammes d'alcool à 90°, et 5 grammes d'une solution de silicate alcalin à 40° Baumé; on filtre au bout de dix minutes, et on traite de nouveau le résidu par 30 grammes d'alcool et 2^{gr}50 de silicate, et, enfin, par 20 grammes d'alcool.

L'alcool est évaporé et l'extrait traité d'abord par 30 grammes d'éther, puis par 20 grammes et enfin par 10 grammes. Les solutions éthérées sont évaporées, le résidu transformé en sulfate et on lave ce sulfate, ou encore on transforme en oxalate.

Procédé Arnaud. — Nous recommandons spécialement ce procédé, c'est celui qui présente les garanties les plus sérieuses. D'après M. Arnaud, l'écorce, pulvérisée très finement, est traitée par une dissolution de carbonate de soude

saturée à la température ordinaire : on ajoute juste assez de cette solution pour former une pâte épaisse qu'on laisse reposer jusqu'au lendemain ; à ce moment, la masse doit être devenue pulvérulente, mais non tout à fait sèche, car il est indispensable que les alcaloïdes restent à l'état d'hydrates pour bien se dissoudre dans l'huile de pétrole. L'emploi du carbonate de soude est avantageux parce qu'en cristallisant du jour au lendemain, il brise les petits fragments d'écorce composant la poudre, tout en mettant en liberté les alcaloïdes.

On épuise alors à chaud par l'huile lourde de pétrole (D=0.800) dans un appareil spécial, permettant l'agitation et la filtration de l'huile chargée d'alcaloïdes. On lave cette huile encore chaude par de l'eau acidulée par l'acide sulfurique à 5 p. c. On répète cette opération jusqu'à épuisement de l'écorce, ce que l'on constate aisément par quelques gouttes d'ammoniaque ajoutées à l'eau acidulée du dernier lavage de l'huile ; il ne doit pas se former de précipité d'alcaloïde.

Les liquides acides réunis contiennent la totalité des alcaloïdes, que l'on sépare et que l'on dose par la méthode de de Vry ou le procédé d'Oudemans, basé sur l'emploi du polarimètre.

Lorsqu'on emploie le procédé Oudemans, les liqueurs acides sont neutralisées exactement et chauffées au bain-marie. On doit avoir un nombre de centimètres cubes de liqueur égal au nombre de grammes de quinquina traité, soit 100 c. c. pour 100 grammes d'écorce. On ajoute 10 grammes de sel de seignette, et on attend vingt-quatre heures pour séparer le précipité formé.

Ce mélange de tartrates, tartrate de quinine et tartrate de cinchonidine, est examiné au polarimètre.

Les alcaloïdes possédant des pouvoirs rotatoires variables, il est évident que les procédés optiques ne peuvent rendre sérieusement service pour le dosage des alcaloïdes qu'en prenant les plus grandes précautions. Un alcaloïde étant séparé et pesé, l'examen de son pouvoir rotatoire peut être utile au point de vue de l'appréciation de sa pureté. Mais même dans ce cas, il faut tenir compte de la quantité d'acide employé pour dissoudre l'alcali et de la température.

Procédé Helbig. — C'est une légère modification du procédé de de Vry. Voici le mode opératoire : On prend 1.50 ou 2 grammes d'alcaloïdes mixtes, on les met en solution acétique et on complète 20 ou 30 c. c. de liqueur. On ajoute au mélange un poids de sel de seignette égal à la moitié du poids des alcaloïdes après avoir dissous ce sel dans très peu d'eau. On frotte le verre dans le liquide avec un agitateur pour éviter la sursaturation et provoquer la cristallisation des tartrates de quinine et de cinchoni-

dine insolubles dans l'eau froide. Après vingt-quatre heures de repos, on recueille les cristaux sur un filtre taré, après dessiccation à 100°; on les lave avec une trentaine de centimètres cubes d'eau froide. On peut, d'ailleurs, mesurer les liquides séparés des cristaux et tenir compte plus tard, dans les calculs, de leur teneur en tartrates de quinine et de cinchonidine, sachant qu'à la température ordinaire 1 c. c. d'eau dissout 0gr000764 du premier et 0gr000414 du second, on sèche les cristaux essorés, d'abord à basse température, puis à 110°, et enfin, on détermine leur poids en tenant compte de celui du filtre.

Procédé Masse. — On pulvérise un échantillon moyen du quinquina à essayer et on passe sans résidu au tamis de soie 80. On introduit, dans une fiole à médecine de 125 c. c., 10 grammes de la poudre obtenue, 15 c. c. d'ammoniaque de $D = 0.920$ et 3 ou 4 grammes de grosse grenaille pour favoriser l'agitation; on ferme par un bon bouchon de liège et on agite fortement pour obtenir une pâte bien humectée. On laisse l'action s'opérer pendant une demi-heure; puis on ajoute 20 c. c. de chloroforme, on bouche et on agite fortement; on remplace alors le bouchon ordinaire par un autre bouchon de liège que traverse un tube effilé, garni intérieurement d'une mèche d'étoupe. On renverse la bouteille au-dessus d'une capsule de porcelaine, et le chloroforme, parfaitement limpide, s'écoule par la pointe effilée du tube. En inclinant et en redressant alternativement la bouteille renversée, on soutire aisément tout le chloroforme. On répète cette lixiviation cinq fois avec 20 c. c. de chloroforme chaque fois; 100 c. c. de chloroforme ont toujours été suffisants pour épuiser, dans ces conditions, les alcaloïdes de 10 grammes de poudre de quinquina jaune. On enlève les dernières portions de chloroforme retenues par la poudre, en tassant celle-ci au fond de la bouteille avec un agitateur et en chauffant avec la main l'appareil renversé et muni du tube effilé.

La solution chloroformique évaporée doucement laisse un résidu formé d'alcaloïdes et d'un peu de matières colorantes et résineuses. On traite ce résidu par 10 c. c. d'acide sulfurique à 1/20 en volume, on ajoute 20 c. c. d'eau distillée et on chauffe doucement au bain-marie pendant dix minutes. L'eau acidulée dissout les alcaloïdes et aussi, à la faveur d'un excès d'acide, une partie des substances résineuses. On élimine celles-ci en versant dans la solution chaude, goutte à goutte, de l'ammoniaque étendue de son volume d'eau jusqu'à ce que la réaction ne soit plus que faiblement acide. On filtre à chaud, on lave le filtre à l'eau chaude, puis on neutralise exactement les liqueurs par quelques gouttes d'ammoniaque étendue de son volume d'eau et on les évapore doucement jusqu'à fine pellicule cristalline. Le sulfate de qui-

nine cristallise par le refroidissement ; on l'obtient blanc et commercialement pur, comme l'essai Liebig nous l'a démontré. On le jette sur un petit filtre double et sans plis de 2 ou 3 centimètres de rayon, on le lave avec 2 c. c. d'eau distillée versés goutte à goutte, on le porte sous la cloche à acide sulfurique, puis on achève la dessiccation à l'étuve à 100°, jusqu'à cessation de perte de poids, et on le pèse.

Les eaux de lavage et le liquide filtré renferment des alcaloïdes autres que la quinine; on les dose, s'il y a lieu, par la méthode indiquée par M. de Vry.

Action physiologique. — Appliquée à petites doses sur les muscles, la quinine produit un effet sédatif local; mais lorsque les doses sont plus élevées, elle abolit au moins momentanément, suivant Jolyet, l'irritabilité hallérienne des muscles. Sur une partie dépouillée d'épiderme, elle produit des effets irritants immédiats, se caractérisant successivement par de la douleur, de la fluxion sanguine, de l'inflammation parfois suppurative, même gangréneuse. Chez deux femmes auxquelles on ne pouvait, sans inconvénient, administrer le sulfate de quinine par la bouche, Trousseau appliqua sur le derme dénudé, au moyen d'un vésicatoire, 50 centigrammes de sulfate de quinine et constata que cette application, qui avait produit une véhémente douleur, fut suivie d'une escarre de près d'une demi-ligne de profondeur.

De même que les surfaces excoriées, les muqueuses subissent avec quelque peine le contact de quantités un peu massives d'un sel de quinine.

Action de la quinine sur le tube digestif. — Ingérée à petites doses, elle ne produit rien de particulier sur l'estomac, mais elle rend plus impérieux le besoin de prendre des aliments, ce qui tient à une hypersécrétion du suc gastrique analogue à l'hypersécrétion salivaire qu'elle détermine. Elle se comporte comme les amers et peut être considérée comme un agent eupeptique, ou si l'on veut, comme un tonique dans ce sens que les fonctions digestives s'exécutant mieux sous son influence, toutes les autres fonctions en reçoivent un surcroît d'activité.

A des doses élevées, son action se révèle par de la douleur et de la dyspepsie ; il y a soif, vomissements, diarrhée, etc. Ce dernier phénomène manque le plus souvent et est remplacé par la constipation opiniâtre. On a vu des malades n'avoir pas de selles pendant huit à dix jours sous l'influence de 2 grammes de sulfate de quinine par jour.

Action de la quinine sur le système circulatoire. — L'influence de la quinine sur le système circulatoire est extrêmement remarquable. Elle a été signalée par Giacomini, Baudelocque, Guersant, Pereira, Rillet, Barthez, Legroux, Dupré, Favier, et un grand nombre d'autres praticiens distingués, tant français qu'étrangers.

Elle ralentit le pouls d'une manière notable. Ce ralentissement a été observé sur l'homme sain par Giacomini, Revigli de Turin, Guersant et Favier; sur l'homme malade par Briquet, qui sur cent nonante rhumatisants traités par le sulfate de quinine aux doses de 1 gramme à 2gr5, et parfois 3 et 4 grammes par jour, a vu le nombre des pulsations diminuer rapidement dès le premier jour, sur plus des deux tiers de ces malades, et le second ou le troisième jour, chez presque tous les autres sujets atteints de rhumatisme fébrile. Cette influence exercée par le sulfate de quinine sur la circulation a persisté souvent plusieurs jours après la cessation du médicament.

Le ralentissement des battements cardiaques a été tel parfois qu'il a déterminé une syncope mortelle, soit chez des sujets sains qui en avaient pris accidentellement une trop grande quantité, soit plus souvent chez les malades qui en avaient ingéré des doses considérables pendant un temps prolongé.

Le Dr Vincent Chirone a fait au Muséum d'histoire naturelle des recherches expérimentales fort intéressantes pour étudier l'action de la quinine sur la circulation. Il a montré, comme l'avait dit Giacomini, que la quinine est un puissant hyposthénisant; elle abaisse, en effet, à petites doses, la tension artérielle et réduit la force systolique du cœur. Voici, d'ailleurs, les conclusions fort complètes du Dr Chirone :

La quinine détermine l'arrêt du cœur en une diastole plus grande que la normale et la cadavérique. Cet arrêt ne dépend pas de l'action directe sur l'innervation cardiaque, parce que, lorsqu'elle est supprimée dans ses divers éléments ou chez tous en même temps, elle n'empêche point l'action de la quinine.

La quinine agit sur la fibre musculaire cardiaque et détermine l'arrêt en diastole sans détruire la contractilité. Outre la contraction séparée qu'on obtient de chaque fibre musculaire ou des faisceaux musculaires séparément par une violente excitation électrique, la contractilité est démontrée par l'action du poison du crapaud, qui remet le cœur en mouvement en le faisant arrêter en systole. Nous croyons donc que la quinine agit sur l'extensibilité en déterminant un changement dans l'agrégation moléculaire avec une nouvelle disposition des éléments musculaires primitifs.

La quinine favorise la diastole de la même manière qu'elle détermine la dilatation des vaisseaux. La dilatation des vaisseaux sanguins par la quinine est primitive et active et ne dépend pas de l'action sur les vaso-moteurs, car, en détruisant l'innervation des vaisseaux de l'oreille du lapin, branche auriculaire du plexus cervical, branche de la cinquième paire et sympathique, on l'obtient également.

La quinine agit sur la fibre musculaire des tuniques vasculaires de

manière que son action est plus accentuée là où cet élément histologique abonde le plus. Nous avons vu, en effet, que l'action de la quinine sur la circulation par ordre d'importance s'accomplit d'abord sur le cœur, puis par les artères de petit calibre. Les gros troncs artériels ressentent seulement les conséquences hydrauliques de l'action sur le cœur.

On peut obtenir une dilatation des vaisseaux, même après la paralysie complète des nerfs constricteurs, de manière qu'il faut admettre qu'elle est active dans le vrai sens du mot. On avait admis, en effet, que la dilatation des vaisseaux, conséquence de l'excitation des nerfs dilatateurs, peut tenir à la paralysie des nerfs constricteurs ; mais nos expériences, tout en confirmant la loi physiologique générale que le nerf agit toujours sur les muscles et jamais sur les autres nerfs, nous prouvent qu'on peut avoir une dilatation des vaisseaux primitive et active dans le vrai sens du mot.

Action de la quinine sur la nutrition et la température. — L'action modératrice exercée sur la circulation entraîne avec elle un ralentissement des phénomènes chimiques de la nutrition et par conséquent un abaissement de la température animale. Toutefois, dit Rabuteau, si l'abaissement de la température est un fait qu'on peut constater, sinon immédiatement surtout lorsque le médicament est pris à faible dose, du moins toujours lorsqu'il est pris en quantité suffisante, par exemple aux doses de 1 et 2 grammes par jour, et pendant deux ou trois jours de suite, on ne peut avancer d'une manière scientifique que l'urée diminue en même temps, parce que les expériences faites à ce sujet nous font défaut. J'ai vu, ajoute-t-il, que le sulfate de quinine pris à la dose de 1 gramme, en une fois, n'avait pas produit une diminution appréciable de l'urée ; mais on ne peut conclure de cette expérience que cet agent ne possède pas la propriété de modérer la nutrition ; il n'y a de vrai que ceci : Le sulfate de quinine pris à la dose de 1 gramme peut ne pas diminuer l'urée totale éliminée en un jour, mais il est infiniment probable qu'à plus haute dose, il diminue ce principe en même temps qu'il abaisse la température et ralentit la circulation. La diminution de l'acide urique, constatée par Ranke, vient d'ailleurs appuyer cette dernière probabilité, car dans les nombreux dosages d'urée que j'ai faits en diverses circonstances, j'ai constaté que toutes les fois que l'urée diminuait ou augmentait, l'acide urique diminuait ou augmentait de même, de sorte que les variations dans l'élimination de ces deux principes ont lieu dans le même sens contrairement à ce que l'on a admis parfois.

Action de la quinine sur le sang. — L'action exercée sur le sang par le sulfate de quinine est controversée. Mélier, Monneret, Legroux, Andral et Gavarret ont dit que la fibrine diminuait et que la coagulation du sang était

retardée; Briquet avance, au contraire, que dans le principe la fibrine augmante, et qu'elle ne diminue que plus tard, si les doses sont excessives et prolongées. En même temps que la fibrine augmenterait, le nombre des globules rouges diminuerait. On a attribué également à la quinine la propriété de diminuer le nombre des globules blancs.

Action de la quinine sur la rate. — Enfin, il est un fait qui peut s'expliquer par l'excitation que ce médicament exerce sur les fibres lisses, c'est celui qui est relatif à la diminution du volume de la rate. Les expériences de Pagès faites sur les animaux, les observations de Piorry, Valleix et Briquet chez les fiévreux, ont mis ce résultat hors de doute. Suivant Piorry, cette diminution se manifesterait au bout de quelques secondes après l'ingestion de 1 à 2 grammes de quinine dissous dans l'alcool. Elle serait, d'après Gubler, le résultat d'une anémie viscérale.

Action de la quinine sur les systèmes nerveux et musculaire. — Si, à l'exemple de Briquet, continue Rabuteau, on injecte rapidement dans le torrent circulatoire, chez un chien de belle taille, 2 à 3 grammes de bisulfate dissous dans 90 grammes d'eau, on voit cet animal éprouver de l'agitation, quelques mouvements convulsifs, ou plutôt des tremblements musculaires, une titubation remarquable qui persiste plusieurs heures, puis une sédation générale de la sensibilité et de la motricité. Quand l'animal est de taille moyenne, l'agitation est de très courte durée ; elle est bientôt remplacée par une prostration extrême avec dilatation des pupilles et ralentissement de la circulation et de la respiration, qui s'arrêtent au bout de quelques minutes, dix par exemple.

Mais si, au lieu de porter brusquement la quinine dans le torrent circulatoire, on l'injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou mieux encore si l'on expérimente sur des grenouilles, on observe plus facilement les effets de cet agent, leur succession et leur enchaînement. Aussi l'injection hypodermique de 2 ou 3 centigrammes de sulfate de quinine chez une grenouille produit, après une excitation initiale et passagère, une diminution du nombre des mouvements respiratoires, une décroissance de force et de fréquence des battements cardiaques ainsi qu'une diminution de la sensibilité. Si les doses sont plus fortes, on remarque bientôt l'arrêt des cœurs lymphatiques, puis celui des mouvements respiratoires et, en dernier lieu, celui du cœur sanguin. La mort arrive ainsi en un quart d'heure à une demi-heure après l'injection de 10 à 12 centigrammes de sulfate de quinine. En même temps que la circulation et la respiration vont en s'affaiblissant, l'animal est insensible ; il présente un manque absolu de réaction aux excitations externes.

On sait, d'autre part, que chez l'homme la quinine produit une excitation

de courte durée, puis le ralentissement de la circulation, une sédation plus ou moins prolongée et, de plus, des symptômes cérébraux qu'il est difficile d'analyser chez les animaux. Ces symptômes, qui se manifestent au bout d'une demi-heure à deux heures, suivant que la dose est forte ou faible, consistent en un embarras de la tête, des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles, une dureté de l'ouïe, des vertiges, de la titubation, un obscurcissement de la vue, accidents dont l'ensemble constitue l'ivresse quinique. Enfin, l'observation clinique a démontré que chez la femme le sulfate de quinine faisait contracter l'utérus, d'où il résulterait que cette substance serait un excitateur des fibres lisses.

Le ralentissement du cœur, l'arrêt brusque de cet organe qu'on a malheureusement observé chez des malades morts par syncope après l'administration immodérée de sulfate de quinine, est ce qui a le plus frappé l'attention, tellement que cet agent a été placé parmi un groupe de médicaments dits « cardiaques ». Mais si le cœur est atteint, ce n'est point par une action élective proprement dite ; c'est par suite des effets exercés par le sulfate de quinine sur le système nerveux et le système musculaire de l'organisme, et notamment sur ceux du cœur qui, livrant sans cesse passage à la substance active, en ressent davantage les effets.

Ce sont les effets exercés sur ces systèmes qu'il importe le plus de considérer. La diminution du pouvoir réflexe, même dans un membre préservé de la substance toxique et médicamenteuse par une ligature des vaisseaux, prouve déjà que la moelle est influencée aussi bien que l'encéphale. Le ralentissement, puis l'arrêt des battements cardiaques, ayant lieu malgré la section du grand sympathique, il faut admettre que les ganglions automoteurs sont eux-mêmes paralysés. Enfin, la paralysie du système musculaire est prouvée directement par ce fait que, chez une grenouille soumise à l'influence du sulfate de quinine, les muscles répondent beaucoup moins et cessent même de répondre à l'excitation galvanique. C'est ce qu'on observe très bien lorsque, à l'exemple d'Eulenburg, on plonge un muscle dans une solution de sulfate de quinine, ou lorsqu'on verse quelques gouttes de cette solution sur le cœur ; mais il est remarquable que l'incitabilité du cœur, organe si sensible à l'action du médicament en question (probablement par une action prépondérante exercée sur les ganglions automoteurs), persiste plus longtemps que celle des muscles volontaires imprégnés également de sulfate de quinine ; ce qui est en opposition avec l'opinion de ceux qui font de cet agent un médicament essentiellement cardiaque. Enfin, l'action de la quinine sur les fibres lisses a été signalée.

Germain Sée et Bochefontaine ont entrepris dans ces derniers temps, au

sujet de l'action physiologique du sulfate de quinine, une série de recherches expérimentales dont les résultats ont été contrôlés par l'observation clinique ; elles peuvent être résumées comme suit :

Chez l'homme sain, le sulfate de quinine ne produit qu'un abaissement de température très insignifiant. Cependant, les oxydations subissent une diminution très évidente. Le pouls se ralentit et la pression sanguine s'abaisse.

Chez le typhique, la température s'abaisse après le premier gramme et surtout après le second gramme de quinine ; elle tombe de 1°5 en six à huit heures et l'effet persiste pendant un jour et demi. Les oxydations diminuent dans la même proportion. Le pouls se ralentit bien plus que dans l'état physiologique.

La pression sanguine, qui tombe par l'hypothermie d'une manière constante, remonte au taux normal ; il y a, en outre, augmentation de l'énergie contractile du cœur.

Le sulfate de quinine conserve seul la force du cœur et l'augmente.

De plus, comme il diminue la chaleur fébrile directement sans augmenter au préalable les combustions, ainsi que le font les bains froids, il fait cesser le dicrotisme, et la tension artérielle, qui était considérablement diminuée, reprend son taux normal. C'est donc un puissant antipyrétique.

Si, dans l'état physiologique, il diminue la pression vasculaire, c'est qu'il ne produit pas une diminution marquée de la température normale.

Pour terminer l'étude de l'action physiologique, nous rapportons l'observation suivante, qui résume parfaitement l'ensemble des effets de la quinine. Elle a été prise par Favier, sur lui-même, à Boghar (Algérie).

« Dès le 10 du mois de janvier 1847, dit l'auteur, j'ai commencé à prendre une solution de sulfate de quinine contenant d'abord 4 décigrammes de ce sel. Tous les trois jours, je doublais la dose jusqu'à ce que je fusse arrivé au douzième, époque à laquelle j'en avais pris 18 grammes. Voici ce que je notai : Sous l'influence des trois premières doses, j'ai presque éprouvé du bien-être ; la tête, qui était lourde et souvent embarrassée, peut-être par un excès de santé (Boghar était, en raison de sa réputation et de son élévation surtout, un des points de l'Algérie le plus propice au développement et au maintien d'une forte constitution), avait repris sa lucidité ordinaire ; le sommeil fut moins tenace, l'appétit augmenta encore, le pouls parut moins rude ; je n'observais pas cependant une diminution sensible dans le nombre des pulsations.

« Pendant les trois jours suivants, alors que je prenais tous les matins 8 décigrammes de sulfate de quinine, j'éprouvais de temps à autre des bour-

donnements d'oreilles, des besoins plus fréquents de manger, sans que cependant l'appétit eût augmenté ; le pouls perdit en même temps de sa force et de son activité; de 57 pulsations que j'avais notées le 10, il n'en donnait plus que 50 le 16.

« Du 16 au 19, les doses étant de 16 décigrammes par jour, j'éprouvais de la somnolence, du trouble ou plutôt du vide dans les idées; le bourdonnement d'oreilles devint tellement intense, que j'arrivai presque à la surdité; l'appétit avait disparu et j'éprouvais, non pas de la faim, mais ce sentiment qui indique que nous avons des forces à réparer, sentiment qui se manifeste surtout par des tiraillements d'estomac.

« Pour terminer mes deux dernières doses (32 décigrammes par jour), il me fallait tout le désir que j'éprouvais de pouvoir rapporter, dans ce travail, les résultats de mes propres expériences, tellement la faiblesse générale était grande. Le sommeil, la solitude dans un lieu peu éclairé était tout ce que je cherchais, tout ce que je demandais.

« J'étais sourd. Il me semblait que toutes les forces de l'économie m'avaient abandonné ; j'avais des vertiges ; il m'était impossible de marcher ; j'éprouvais, en un mot, tous les symptômes que détermine, chez un individu bien portant, un jeûne trop prolongé.

« Le douzième jour de mes expériences, le pouls était tellement petit, misérable, que c'était à peine si je pouvais le sentir ; il était tombé à 45 pulsations, quelquefois même il ne donnait pas 40.

« Dès que je cessai l'emploi du sulfate de quinine, cessèrent aussi la plupart des phénomènes que je viens de rapporter. L'appétit revint, la surdité, le bourdonnement d'oreilles, le vide des idées disparurent au bout de trois jours ; le pouls reprit avec un peu plus de force son rythme ordinaire. Il n'y eut qu'une chose qui fût longue à revenir à son état naturel, les forces musculaires. »

Absorption et élimination de la quinine. — La porte commune d'entrée de la quinine, comme de presque tous les médicaments, est le tube digestif, le long duquel leur absorption, d'après les expériences de Kerner, est favorisée dans l'estomac par la présence d'acides libres et spécialement de l'acide chlorhydrique ; dans l'intestin, au contraire, elle est rendue moins facile par l'alcalinité du suc entérique et pancréatique et plus encore par les acides biliaires, qui forment avec la quinine des combinaisons insolubles, bien que celles-ci puissent les redissoudre dans un excès de ces acides, de sorte que l'absorption de la quinine ne se fait que discrètement dans l'intestin, dans les conditions physiologiques.

Une fois entrée par l'absorption gastro-entérique dans la circulation de la

veine porte, la quinine trouve une voie anatomo-physiologique naturelle d'élimination dans la sécrétion bilaire.

Lorsqu'on fait prendre à la quinine une voie artificielle d'introduction dans l'organisme, on l'empêche d'aller directement par la circulation de la veine porte à travers le foie, et alors la quinine n'est plus sécrétée par la bile, mais par l'urine.

Elle s'élimine également par la sueur, les larmes, le lait, la salive. Elle passe dans la salive et les urines dans un temps très court. Il faut quelques heures pour qu'elle apparaisse dans la bile.

Elle séjourne dans l'organisme pendant longtemps. Kerner l'a trouvée dans l'urine septante-huit heures après l'ingestion.

On a constaté sa présence dans la rate et dans le foie, ce sont les deux viscères dans lesquels elle séjourne le plus longtemps. On l'a trouvée dans le cœur et le cerveau.

Effets thérapeutiques de la quinine. — Anasarque scarlatineuse. — Le Dr Hamburger a, dans un long mémoire, fait connaître les résultats de son expérience relative à l'emploi de la quinine dans cet état morbide. Il a administré ce médicament dans quarante-sept cas, et dans quarante-quatre cas une amélioration immédiate ou presque immédiate a eu lieu. Dans trois cas seulement, il n'y a eu aucun changement, ni en bien ni en mal. Les effets observés ont été les suivants : Une diminution des symptômes fébriles de la période subaiguë; l'augmentation de la sécrétion urinaire, qui devient plus claire; la résorption des liquides épanchés, même la résolution d'abcès déjà formés; le retour de l'appétit et des forces.

L'urine, cependant, continue à être albumineuse pendant quelque temps, mais cela ne fait pas obstacle aux progrès de la convalescence.

D'après le résumé que le Dr Hamburger fait de ses observations, c'est dans la forme chronique de l'hydropisie scarlatineuse que l'action de la quinine donne les meilleurs résultats et se manifeste avec le plus de rapidité. Dans les cas de cet ordre, l'amélioration se produit presque immédiatement après les premières doses. Au commencement, aussi longtemps que dure la période aiguë, l'emploi de la quinine peut être différé pendant quelques jours, si le danger n'est pas pressant.

Dans plusieurs occasions, le Dr Hamburger a vu l'état du malade rester le même pendant plusieurs jours ou même empirer graduellement, l'urine prenant une coloration plus foncée et les épanchements devenant plus considérables. La quinine était-elle alors donnée hardiment, un heureux résultat en était la conséquence. Si une amélioration marquée ne se manifeste pas au bout de trois à quatre jours de l'administration du médicament, il faut le sup-

primer; mais, même dans ce cas, il ne devrait pas être regardé comme dépourvu d'utilité, car il paraît agir sur la spécificité de la maladie. Le Dr Hamburger conseille la dose de 5 à 10 centigrammes deux fois, pour enfants, par jour, et 15 à 20 pour adultes. Pendant l'usage de la quinine, on doit surveiller le régime avec beaucoup d'attention, un soin tout particulier devant être pris de ne pas fatiguer le canal intestinal, très irritable par une surcharge d'aliments et de boissons.

Angine de poitrine. — Asthme intermittent. — La quinine est parfaitement indiquée dans tous les cas où il y a intermittence à peu près régulière des accès. Le Dr Belleti a publié une observation, très remarquable, d'angine de poitrine où cet agent a fait merveille. Max Simon l'a administré avec un succès complet contre les accidents d'un asthme, sous la dépendance évidente d'un génie-periodique.

Conjonctivite. — Le Dr Mourlon a eu l'occasion de traiter par le sulfate de quinine une conjonctivite granuleuse avec kératique ulcéreuse d'origine miasmatique. La guérison a été complète au bout de huit jours. L'usage de la quinine doit, selon lui, être continué six à huit jours après que le résultat désiré est obtenu.

Le Dr Tweedy attribue à la quinine une action spécifique sur les produits diphtéritiques et lui reconnaît la propriété de pouvoir diminuer l'inflammation. Il l'applique efficacement en solution aqueuse pure ou bien acidulée par l'acide sulfurique, sous forme de lotions et de compresses appliquées en permanence sur l'organe affecté.

Coqueluche. — En 1867, le Dr Binz ayant employé sans succès tous les moyens connus jusqu'alors pour le traitement de la coqueluche, résolut d'essayer la quinine. Il réussit à diminuer l'intensité, la durée et le danger de la maladie. Après le début de la médication, la coqueluche prend le caractère d'une bronchite intense, mais supportable. Il faut donner hardiment des doses assez élevées. Autant de décigrammes pour ainsi dire que les enfants comptent d'année. L'amélioration se montre ordinairement trois à quatre jours après l'absorption de ces doses.

Depuis lors, des observations analogues ont été souvent répétées.

Hagenbach, directeur de la polyclinique infantile de Bâle, déclare que, d'après sa propre expérience, l'emploi de la quinine dans le traitement de la coqueluche vient toujours en première ligne. Pour Ressbach, la quinine diminue l'excitabilité réflexe et l'intensité des accès.

Bachen dit avoir retiré des résultats merveilleux des insufflations de quinine dans les fosses nasales chez un grand nombre d'enfants atteints de coqueluche. Thornton considère la quinine comme l'un des plus puissants

médicaments que l'on ait à opposer à cette terrible affection qui compte tant de méthodes thérapeutiques diverses. Bien avant Thornton, H. Pereira et Letzerich avaient préconisé l'effet bienfaisant de la quinine sur les accès de toux de la coqueluche. Les Drs Malcowich et Misrach lui rapportent de nombreux cas de guérison.

Cystite. — Le Dr Nunn, chirurgien de l'hôpital de Middlesex, ayant employé avec succès une solution de quinine dans un cas de suppuration fétide consécutive à une névrose du tibia, fut conduit à l'employer en injections chez des malades atteints de cystite chronique avec urines purulentes et fétides, et envies fréquentes d'uriner. Les résultats obtenus furent des plus satisfaisants.

Voici la manière qu'il indique pour employer la quinine en injections vésicales :

On fait dissoudre 1 gramme de bisulfate de quinine dans 750 grammes d'eau, au moyen de quelques gouttes d'acide sulfurique dilué ou d'une cuillerée à bouche de vinaigre ordinaire. On injecte 60 à 90 grammes de cette solution dans la vessie et on l'y laisse.

Diarrhée. — Le Dr Guyot a rapporté un cas dans lequel il s'agit d'un homme de soixante-dix ans, qui depuis plusieurs années était atteint d'une diarrhée catarrhale, contre laquelle avaient échoué tous les moyens employés et sous l'influence de laquelle cet homme dépérissait à vue d'œil. Sur les conseils du Dr Potain, Guyot fit prendre d'heure en heure une cuillerée à bouche de la potion suivante : Sulfate de quinine, 50 centigrammes ; sirop de codéine, 30 grammes; julepe gommeux, 100 grammes. La dose de sulfate de quinine fut progressivement portée à 60, à 70, à 80 centigrammes, puis à 1 gramme. Sous l'influence de cette médication, qui fut continuée pendant longtemps, tous les accidents disparurent et le malade recouvra une santé parfaite. Il ne fut constaté chez lui aucun des accidents inhérents à l'emploi du sulfate de quinine.

Outre cette forme de diarrhée, il en est une plus commune qui est très favorablement influencée par la quinine; elle résulte de l'influence miasmatique sur l'intestin; tantôt elle se présente seule indépendamment de toute autre manifestation, tantôt elle accompagne, précède ou suit la fièvre intermittente. C'est en vain qu'on dirige contre ce flux diarrhéique les médications ordinaires. Il ressort, en effet, d'un travail remarquable du Dr J. Simon, que les astringents, les poudres absorbantes et les préparations opiacées ne rendent alors aucun service ; ces dernières jettent même les malades dans la prostration et la mélancolie à laquelle ils ne sont que trop enclins; ils augmentent la soif et suppriment l'appétit. Pour arrêter ces diarrhées spécifiques, il faut

combattre l'intoxication, c'est-à-dire prescrire le sulfate de quinine ou le quinquina, un vin généreux et un régime fortifiant. Si l'appétit venait à diminuer, si les anses intestinales étaient distendues, il serait bon d'administrer d'abord un purgatif léger, par exemple un peu de manne ou de rhubarbe. De grands lavements d'eau simple agiraient dans le même sens et devraient être souvent mis à contribution comme adjuvants du traitement spécifique.

Éclampsie. — L'idée d'opposer à l'éclampsie des enfants le sulfate de quinine date de loin. Plusieurs praticiens distingués ont, en effet, essayé dans plusieurs circonstances, à cause de la similitude qui existe entre l'éclampsie et les affections lavées en général, de faire accepter l'antiperiodique par excellence dans cette forme de névrose.

C'est au Dr Melier que revient l'honneur de l'initiative. C'est lui qui le premier a assimilé l'éclampsie des enfants aux maladies intermittentes, et qui après avoir obtenu quelques résultats à l'aide du sulfate de quinine, a légué à la science médicale les fruits de ses expérimentations. Depuis la publication des recherches de ce médecin éclairé, d'autres praticiens ont publié de nombreux succès qu'ils rapportent à cette méthode. Le Dr Sanné a fait connaître plusieurs observations intéressantes qui toutes déposent en faveur de cette médication.

Épilepsie. — Le sulfate de quinine a été recommandé comme moyen d'abréger la durée des accès quelquefois fort considérable de l'épilepsie dans les cas où ces accès présentent dans leur marche une certaine périodicité. Il existe de nombreuses observations qui semblent témoigner de la possibilité d'arrêter même les accès les plus violents.

Le Dr Maxwell a donné des soins à un épileptique qui avait des accès terribles ne durant pas moins de trois jours. Ayant essayé sans succès les inspirations d'ammoniaque, les vésicatoires, les ventouses, les purgatifs, etc., il administra la potion suivante : Bisulfate de quinine, 1 gramme; teinture aromatique, 32 grammes; eau chaude, 100 grammes. Le malade n'avait pas pris la moitié de la potion qu'il y avait une rémission évidente des symptômes, et quand la potion fut terminée, l'accès avait cessé. Le malade s'endormit profondément pendant trois heures, et à son réveil il se trouva très bien.

Érysipèle. — Le Dr Bleynie père préconise le traitement de l'érysipèle par la quinine. Laissons-lui la parole :

Depuis longtemps, dit-il, je traite l'érysipèle par le sulfate de quinine.

La plupart des érysipèles que j'ai observées siégeaient à la face ou au cuir chevelu.

Tous fébriles sans traumatisme apparent.

Dans tous les cas, que le sulfate de quinine ait été administré dès le début ou seulement dans le cours du développement de la maladie, dès les premières vingt-quatre heures, amélioration, ralentissement du pouls, diminution de la rougeur et du gonflement, guérison progressive et rapide, succès constant.

Fièvres. — Ce qui domine la thérapeutique du quinquina ou mieux de son principe actif la quinine, dit le Dr Rabuteau, c'est l'emploi de cet agent précieux dans les fièvres, où il se montre si efficace qu'on serait tenté d'admettre, ne fût-ce que pour lui dans ces fièvres, et le fer dans la chloro-anémie, une classe de spécifiques. En effet, tandis que ni les mercuriaux, ni les iodiques ne sont des spécifiques de la syphilis ; qu'ils ne sauraient jamais prévenir cette maladie, qu'ils n'en guérissent que les symptômes, laissant à la nutrition le soin de modifier peu à peu l'organisme et de le remettre à l'état normal, le quinquina est capable d'empêcher le développement des fièvres et de les guérir à leur propre foyer.

Mais le succès n'est assuré que si le médicament est administré en temps opportun et à des doses convenables. Trois méthodes se sont disputé, à ce sujet, la préférence : nous les indiquerons d'abord, puis nous signalerons les avantages des préparations de quinine sur le quinquina et l'action comparative des divers alcaloïdes que ce dernier renferme.

Méthode romaine ou de Torti. — Dans cette méthode, enseignée d'abord par les jésuites de Lima à ceux de Rome, puis adoptée par Torti et par Cullen, on administrait le médicament immédiatement avant l'accès, ou au déclin de l'accès. La dose était de 8 grammes pris en une seule fois. Deux jours de repos sans médicament, puis, deux jours de suite, 4 grammes également en une seule fois. Huit jours de repos, puis 2 grammes huit jours de suite.

Méthode anglaise ou de Sydenham. — « Si je suis appelé, le lundi, par exemple, auprès d'un malade atteint de fièvre quarte et que l'accès doive arriver ce jour même, je ne fais rien, mais je lui donne l'espoir d'être délivré de l'accès ultérieur. Pendant les deux jours d'intermission, c'est-à-dire le mardi et le mercredi, j'administre l'écorce de la manière suivante : Poudre, une once dans du sirop d'œillet ou de rose, pour un électuaire à diviser en douze doses dont chacune doit être prise toutes les quatre heures, en commençant immédiatement après l'accès. Le malade boit un peu de vin par-dessus chaque dose... Le jeudi, jour présumé de l'accès, je ne prescris rien. Mais, pour éviter les récidives, le huitième jour juste après l'administration de la deuxième dose, je recommence exactement le même traitement. Bien que cette médication répétée deux fois anéantisse le plus souvent la fièvre, le

malade ne sera en sûreté que si le médecin revient à la charge une troisième et une quatrième fois.

Le grand praticien anglais agissait de la même manière dans les fièvres tierces et quotidiennes; toutefois, il considérait la dose de 24 grammes comme suffisante dans ces cas.

Méthode française ou de Bretonneau. — Cette méthode peut se résumer en ces termes : Administrer, le premier jour, le quinquina aux doses de 8 à 15 grammes, ou bien 1 à 2 grammes de sulfate de quinine en une seule fois, ou à des intervalles très rapprochés, et le plus loin possible de l'accès à venir. Par l'expression, à des intervalles très rapprochés, il faut entendre que le médicament doit être administré dans un temps très court, en une ou deux heures, par exemple.

On traite ensuite de la manière suivante après l'administration de la dose de 8 grammes de quinquina : cinq jours de repos, puis même dose ; huit jours de repos, puis même dose ; et de huit jours en huit jours, la même dose pendant un mois. Pour éviter les récidives, d'autant plus à redouter que la fièvre dure depuis longtemps, Bretonneau continuait la médication au delà d'un mois, en adoptant l'intervalle de huit jours ou des intervalles plus longs entre l'administration des doses qu'il augmentait parfois.

Les préceptes tracés successivement par Torti, Sydenham et Bretonneau ont, dit le D[r] Gubler, tous également le tort, déjà remarqué dès 1865 par Augé, de Reuilly, d'être des formules empiriques trop absolues et de ne pas tenir plus de compte des données physiologiques que si l'alcaloïde du quinquina était le spécifique du miasme palustre ou de la périodicité. Cependant, il est clair que pour fixer les doses journalières de ce modificateur organique et leur mode de fractionnement, il faut savoir d'avance quelle est la quantité pondérable de quinine dont on est en droit d'attendre une action pharmacodynamique efficace, de même que pour déterminer les distances minima et maxima des prises médicamenteuses par rapport à l'accès qu'il s'agit de conjurer, il est indispensable de connaître le temps nécessaire à l'absorption, à la diffusion, à l'intussusception parenchymateuse et l'élimination du principe actif.

Des données ci-dessus, il résulte clairement qu'il faut avant tout, dans le traitement des fièvres par la quinine, rechercher l'époque de son maximum d'action.

D'après Gubler, le sulfate de quinine dissous apparaît au bout d'une demi-heure dans les urines. C'est donc, ajoute-t-il, qu'il commence à pénétrer dans la circulation quelques minutes à peine après son ingestion dans l'estomac. De plus, il affirme que le *quinisme* (modalité due à la présence de la quinine

dans l'organisme) arrive à sa plus grande intensité une ou deux heures après l'introduction du sel dans les premières voies. Il estime à deux heures le temps nécessaire à la production des effets physiologiques de la quinine, quand rien ne s'oppose à son absorption. Puis il ajoute : « Les conditions étant moins favorables à l'approche d'un accès fébrile, il est vraisemblable que le délai de trois heures ne serait pas excessif. »

Gubler est certainement dans le vrai. Nous ferons cependant remarquer avec Augé que le laps de temps qu'il indique (deux à trois heures) est un peu trop absolu et que l'époque du maximum d'action de la quinine est subordonnée à la vitesse de l'absorption, laquelle varie elle-même d'après :

1° L'âge du malade; 2° la préparation quinique; 3° le mode d'ingestion (à jeun ou bien avant); 3° après avoir avalé soit un bouillon, soit un potage clair; 4° l'état de débilité du sujet; 5° l'état des voies digestives du malade; 6° l'activité de la nutrition.

1° L'absorption stomacale et intestinale est plus rapide chez les enfants que chez les adolescents, et plus prompte chez ces derniers que chez les vieillards. Chez les enfants, la vitesse de la circulation favorise l'absorption;

2° L'absorption sera plus rapide avec une solution quinique qu'avec la quinine en poudre et plus prompte avec cette dernière qu'avec les pilules de quinine qui, quoi qu'on fasse, se dissolvent très difficilement dans l'estomac et l'intestin et qu'on retrouve souvent intactes dans les fèces;

3° L'absorption se fera plus rapidement et plus complètement en administrant le sulfate de quinine soit immédiatement avant, soit immédiatement après l'ingestion d'un bouillon ou d'un potage clair;

4° Toutes les causes débilitantes, y compris les hémorragies, augmentent la tendance de l'absorption. L'abstinence, qui dépouille peu à peu l'économie des parties liquides de l'organisme par les sécrétions et l'évaporation cutanée et pulmonaire, l'alimentation insuffisante qui agit dans le même sens, favorisent le travail de l'absorption intérieure et mettent l'économie dans des conditions fâcheuses en la prédisposant ainsi à l'absorption des effluves marécageux et des virus contagieux;

5° Si le malade est atteint d'embarras gastrique, de gastrite, de gastralgie ou de gastro-entéralgie, l'absorption sera très lente et même le sulfate de quinine ne sera pas toléré;

6° La lenteur de l'absorption se lie ainsi à une condition essentielle de la nutrition.

Il est donc facile de préciser l'heure exacte du maximum d'action du sulfate de quinine après son ingestion dans les premières voies. Ce maximum, d'après Augé, se manifesterait, pour les adultes et les vieillards surtout, quatre

heures après l'ingestion de la quinine et deux ou trois heures au plus pour les enfants, en supposant que l'absorption ne soit entravée par aucune des causes que nous venons d'énoncer. Hirtz, dans le *Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie*, dit que l'administration de la quinine cinq heures avant la fièvre paraît être la meilleure limite. Nemeyer conseille de ne pas faire prendre la quinine immédiatement avant l'accès, mais bien plusieurs heures avant, afin que l'on soit sûr que le remède aura le temps d'agir pendant l'apyrexie.

Trousseau conseille, dans son traité de thérapeutique, d'administrer la quinine longtemps avant l'invasion du paroxysme.

Grisolle, dans son traité de pathologie interne, tient le langage suivant : Il importe, si l'on veut sûrement prévenir l'accès, que le médicament soit pris douze à seize heures au moins avant l'invasion probable de la fièvre. Il n'y a nul inconvénient à administrer la quinine fort loin de l'accès. C'est ainsi que dans les fièvres quartes, j'ai plusieurs fois donné avec un succès complet le fébrifuge soixante et même soixante-douze heures avant la fièvre.

L'opinion de ces deux maîtres est en contradiction évidente avec la physiologie de la digestion et de l'absorption ainsi qu'avec l'observation clinique sur l'action de la quinine.

Le clinicien agira avec prudence et sagesse en acceptant les heures indiquées par le Dr Augé.

A côté de l'heure à laquelle il faut administrer le sulfate de quinine, il y a une autre question très importante qui peut se formuler ainsi : Faut-il ingérer le sulfate de quinine à jeun ou bien immédiatement avant ou après soit un bouillon, soit un potage clair?

Cette question, dit encore Augé, paraît banale de prime abord, mais elle a une importance au point de vue de la tolérance et de l'absorption complète de cet alcaloïde. Jusqu'à présent, tous les auteurs ont conseillé d'administrer la quinine à jeun, mais sans donner aucune explication de ce *modus faciendi*.

Depuis dix-huit ans, nous avons toujours conseillé de prendre ce médicament immédiatement avant ou après un petit repas. Nous pouvons certifier qu'en agissant ainsi nous n'avons jamais vu un seul malade se plaindre de vomissements ni d'accidents de gastralgie, gastro-entéralgie, gastrite, dyspepsie flatulente, etc.

Ce mode d'ingestion de la quinine est très rationnel quand on se rend bien compte de l'action de cet alcaloïde sur la muqueuse du tube digestif.

A la dose de 50 centigrammes, le sulfate de quinine ingéré à jeun ne sera pas complètement dissous dans l'estomac, où il ne trouvera pas de liquide en

suffisance pour faire une solution assez étendue qui favorise son absorption; dès lors, il produira sur la muqueuse du tube digestif cette action irritante tant redoutée des malades, action qui pourra provoquer soit une purgation, soit des vomissements, et causera une gastro-entérite, une dyspepsie flatulente, voire même une gastrite. Au contraire, s'il est administré immédiatement avant ou après soit un bouillon, soit un potage clair, l'alcaloïde se dissout complètement dans ces liquides; il forme une solution assez étendue pour ne pas être irritante, puis, comme celle-ci est absorbée très promptement par l'estomac et l'intestin, l'absorption de la quinine sera donc plus rapide et plus complète et par cela même son action plus certaine. De plus, elle ne produira aucun des accidents énumérés plus haut.

Administrée au déjeuner ou au souper, la quinine sera bien tolérée. Elle ne produira aucune action irritante sur l'estomac; mais quoique complètement dissous dans le chyme, cet alcaloïde sera absorbé un peu plus lentement, suivant les aliments ingérés en même temps que lui, parce que la rapidité de l'absorption des résidus de la digestion par les veines intestinales et les chylifères dépend de la nature des aliments ingérés.

Autrefois, il existait une opinion fort répandue, c'est qu'il y avait avantage pour le malade à laisser passer un certain nombre d'accès et à ne couper la fièvre qu'après le troisième, le cinquième et même après le septième accès. Inutile de dire que cette opinion bizarre n'était basée que sur des idées fausses et sans fondement. Au contraire, il est bien prouvé que plus le malade est rapidement guéri de ses accès de fièvre, mieux cela vaut pour lui, et moins la récidive est à craindre.

Avant de commencer le traitement, un état morbide de la muqueuse stomacale, tel qu'il se rencontre parfois après les premiers accès de fièvre intermittente, peut contre-indiquer l'administration de la quinine; s'il existe, il sera bon de le dissiper avant de prescrire cet agent qui parfois, dans ce cas, pourrait être mal supporté par l'estomac.

Lorsque les accès de fièvre sont très violents, quoiqu'il existe un état morbide de la muqueuse, il y a avantage à administrer la quinine le plus tôt possible pour arrêter promptement les accès. La fièvre coupée, cet état de la muqueuse stomacale disparaît comme par enchantement. Nous allons mettre sous les yeux de nos lecteurs le traitement préconisé par le D[r] Augé dans les cas de fièvre intermittente quotidienne, de fièvre tierce, de fièvre quarte.

Fièvre intermittente quotidienne chez les adultes. — Lorsque le type quotidien est bien affirmé, on administre dans la journée 50 centigrammes de sulfate de quinine en deux doses égales. La première dose est donnée quatre heures et la deuxième deux heures avant l'accès présumé. Immédiatement

après chaque prise, on fait avaler au fiévreux un bouillon ou bien un potage clair.

On continue les mêmes doses aux mêmes heures pendant quatre jours consécutifs.

Chez les enfants de trois à dix ans. — Suivant l'âge de trois à dix ans, on donne 20 centigrammes, 25 centigrammes et même 30 centigrammes de sulfate de quinine en deux doses égales dans un peu de café noir bien sucré, aux mêmes heures que pour les adultes, et on les fait suivre de l'ingestion d'un bouillon ou d'un potage clair. On continue ainsi pendant quatre jours les mêmes doses et de la même manière.

Chez les enfants à la mamelle et en bas âge. — Tous les jours, on donne deux cuillerées à café de sirop de quinine, la première quatre heures et la seconde deux heures avant l'accès présumé, puis on donne le sein ou le biberon suivant le mode d'alimentation adopté pour élever l'enfant.

Traitement de la fièvre tierce. — On donne le jour de la fièvre 25 centigrammes quatre heures avant l'accès, 25 centigrammes deux heures avant l'accès et du bouillon ou un potage après chaque prise.

Le jour de l'apyrexie, 25 centigrammes le matin, 25 centigrammes le soir, suivis d'un bouillon ou d'un potage. On recommence les mêmes doses et de la même manière pendant une ou deux séries de fièvre et d'apyrexie. Par conséquent, suivant la gravité et l'époque du début de la fièvre, on donne la quinine pendant quatre à six jours consécutifs. On agit de la même manière pour la fièvre tierce chez les enfants, mais avec les préparations quiniques qui leur sont spéciales et dont nous parlerons plus tard.

Traitement de la fièvre quarte. — Le jour de la fièvre, on donne de 30 à 70 centigrammes en deux doses égales : première dose, quatre heures avant l'accès ; deuxième dose, deux heures avant l'accès.

Chaque jour d'apyrexie, on administre de 25 à 30 centigrammes de quinine matin et soir ; ceci pendant deux séries entières de fièvre et d'apyrexie. Puis, pendant les deux séries suivantes, on remplace la quinine par la quinoïdine. On recommence la quinine pendant une ou deux séries consécutives et on termine par le vin de quinoïdine continué pendant quinze jours et plus.

Lorsqu'il y a récidive, surtout dans les campagnes, où les paysans qui ont hâte de reprendre leurs travaux s'exposent au froid, à l'humidité, en un mot à toutes les causes qui ont déjà produit la fièvre, on doit, selon les conseils des principaux auteurs, administrer immédiatement la quinine au début des moindres prodromes.

La quinine jouit d'une très grande efficacité contre la fièvre pernicieuse. Elle sauve le malade d'une mort certaine, mais dans ce cas redoutable

il faut agir sans perdre une minute et tripler ou quadrupler les doses.

Fièvre puerpérale. — On a préconisé la quinine comme moyen prophylactique et curatif de la fièvre puerpérale. Malheureusement, l'expérimentation et l'observation clinique ont démontré que les espérances données par cet agent étaient complètement illusoires sous ce double rapport. La quinine n'est réellement efficace que contre les accès intermittents qui traversent le cours de cette grave affection.

Fièvre typhoïde. — Depuis longtemps, la réputation de la quinine dans le traitement de la fièvre typhoïde est établie d'une manière irrécusable : elle repose sur une quantité innombrable d'observations recueillies et publiées par les princes de la science de tous les pays.

Lorsque la fièvre offre une très grande intensité, que le pouls est très fréquent, la chaleur de la peau excessivement âcre et brûlante, le sulfate de quinine donné pendant plusieurs jours à la dose de 1 à 2 grammes (10 centigrammes seulement à la fois de deux en deux heures) a pour résultat presque constant d'abattre le mouvement fébrile, d'abaisser la température de la peau et par suite de diminuer l'un des symptômes les plus incommodes pour les malades et surtout de prévenir les congestions et les phlegmasies viscérales qui sont assez ordinairement la conséquence d'un appareil fébrile trop intense et trop prolongé.

Bien que le sulfate de quinine soit généralement assez bien supporté par les voies digestives dans les cas les plus ordinaires, on devra ne l'administrer qu'avec une extrême prudence dans les cas de fièvre typhoïde où il existe des signes positifs de phlegmasie intense du tube digestif. En effet, on a vu ce médicament administré d'une façon intempestive donner lieu à des accidents graves, et même produire des escharres dans l'estomac ou l'intestin.

Briquet conseille de donner : dans les cas peu graves, de 1 gramme à 1^{gr}50 par jour ; dans ceux qui le sont davantage, de 1^{gr}50 à 2 grammes et, enfin, dans les cas les plus graves, de 3 à 4 grammes par jour.

Pecholier prescrit le sulfate de quinine au premier soupçon du mal à la dose de 1 gramme à 1^{gr}20 chez les jeunes gens et les adultes et à des doses proportionnelles chez les enfants (75 centigrammes à treize ans, 60 centigrammes à dix ans, 40 à 50 centigrammes chez les sujets plus jeunes).

Il faut particulièrement surveiller le régime du malade. Pendant toute la durée de la fièvre, on donne du bouillon de viande chaque deux heures ou chaque trois heures à une dose variable suivant l'âge du malade. Chez les enfants, il est bon d'alterner le lait avec le bouillon. On ne commence à augmenter ce régime que lorsque la chaleur est absolument tombée et même alors on ne l'augmente que très lentement. Si l'on satisfaisait quelque peu la

gloutonnerie des typhoïsants en convalescence, on verrait vite arriver l'anorexie et la dyspepsie et plusieurs accidents autrement graves ; l'entérite, les hémorragies, les perforations intestinales sont souvent les conséquences d'un régime trop rapidement nourrissant.

Goutte. — La quinine donnée à forte dose conjure les douleurs et abrège les accès. Au déclin de la maladie ou bien quand la goutte est vague et viscérale, caractérisée alors par l'asthme, par des dyspepsies, par des troubles divers du côté de l'appareil de l'innervation, de la respiration, de la digestion, de la circulation, la quinine peut rendre de très grands services; elle convient surtout quand le malade, à la suite d'une goutte anormale, est tombé dans une cachexie profonde.

Hémorragies. — L'hémorragie nasale, dit Trousseau, peut, dans quelques cas et chez les adolescents surtout, être assez fréquemment répétée pour donner lieu à une anémie consécutive plus ou moins fâcheuse et à d'autres accidents fort graves. Pour arrêter le flux au moment où il se produit, le principe du quinquina ne peut rien, mais comme moyen de remédier à la disposition organique en vertu de laquelle ces hémorragies tendent à se renouveler sans cesse, il a une incontestable puissance et nous pouvons affirmer que bien souvent nous en avons obtenu les meilleurs résultats.

Grand nombre de praticiens l'ont employé avec succès dans les hémorragies revenant à intervalles plus ou moins éloignés, mais assez régulièrement périodiques.

Hystérie périodique. — Les cas d'hystérie revêtant cette forme sont très nombreux dans les journaux et revues périodiques de médecine. L'emploi du sulfate de quinine est presque toujours fait dans ces cas. Dubedat a rapporté plusieurs observations où le succès a été complet. Le D[r] Géry n'a eu qu'à se louer de cette précieuse substance.

Migraine. — La migraine n'est pas une maladie qui compromette le moins du monde la vie de ceux qui y sont sujets ; mais lorsqu'elle est constituée par des accès très fréquents, d'une durée moyenne de douze heures, qu'elle se prolonge sous cette forme de longues années, c'est alors une véritable calamité bien digne de fixer l'attention des médecins.

Cette névralgie, toujours intermittente, prend souvent la forme périodique poly-mensuelle, mensuelle, semi-mensuelle, hebdomadaire. Elle débute brusquement, mais, en général, elle s'annonce par des prodromes sur la signification desquels il n'est pas possible de se méprendre. On a dirigé contre cette affection les principaux agents de la matière médicale. La quinine se place à leur tête par les résultats heureux qu'elle a fournis. Les D[rs] Oppolzer, Piorry, Briquet, Serre, etc., n'ont eu qu'à se louer de son efficacité remarquable.

Névralgies. — A quelque cause que soit due la névralgie, lorsqu'elle est franchement intermittente et que l'intermittence, d'abord équivoque, est devenue de plus en plus tranchée, il faut l'attaquer par le principe du quinquina; mais les doses ne doivent pas être les mêmes que dans une fièvre simple; il faut les doubler, les tripler même et les répéter plus souvent si l'on veut obtenir la guérison.

D'un autre côté, il est des névralgies qui, irrégulières dans leur type, presque continues et se manifestant quatre, cinq fois par jour par des paroxysmes inégaux et inattendus, se modifient sous l'influence de la quinine plus aisément que celles dont le type est plus régulier.

Enfin, certains individus, des femmes surtout, sont affectés de névralgies vagues, migrant avec une singulière facilité des nerfs de la vie organique sur ceux de la vie animale. La quinine, dans ces cas, rend à haute dose des services incontestables.

L'expérience démontre, en outre, que, de toutes les névralgies, celles qui siègent à la face et au cou se guérissent plus aisément par la quinine que celles qui occupent les membres, la sciatique, par exemple; et pourtant la sciatique elle-même est quelquefois avantageusement modifiée par cette substance, lors même qu'elle n'affecte pas le type intermittent. D'où le précepte thérapeutique que l'on doit tenter par la quinine la guérison des névralgies quelque siège qu'elles occupent, quelque type qu'elles affectent. Cette médication ne peut avoir aucun inconvénient et il suffit qu'elle soit souvent utile pour que ce soit un devoir de l'essayer.

Névroses. — Les effets sédatifs du sulfate de quinine sur le système nerveux expliquent l'emploi de ce médicament dans diverses affections, telles que les toux convulsives, l'asthme essentiel, les palpitations cardiaques. Les névroses du cœur avec surexcitation de cet organe sont celles dans lesquelles les sels de quinine ont l'efficacité la plus marquée. Les résultats, dans certaines palpitations, sont tellement remarquables, qu'on a été jusqu'à dire que le sulfate de quinine était le véritable opium du cœur. Mais ce médicament se trouve, au contraire, formellement contre-indiqué dans les cas de lésions organiques graves et chez les individus sujets aux irrégularités et aux intermittences du pouls et surtout aux défaillances. C'est alors qu'il convient de préférer à la quinine les préparations de digitale qui ont l'heureuse propriété de rendre au cœur de l'énergie et, en même temps, d'en régulariser les mouvements. En effet, la quinine affaiblit toujours le système musculaire, par conséquent le muscle cardiaque, tandis que la digitale l'excite aux doses physiologiques.

Pyohémie. — On a cru reconnaître que la quinine avait la propriété de

diminuer le nombre des globules blancs, et l'on a rapproché immédiatement cette donnée des effets avantageux autrefois retirés de l'emploi du sulfate de quinine dans la fièvre puerpérale, dans l'infection purulente par divers cliniciens tels que Piedagnel, Beau, Lecomte (d'Eu), Leudet, Cabanellas, Follin. Bien que d'autres cliniciens (Delpech, Trousseau, Depaul) n'aient pas été aussi heureux, on devra recourir à ce médicament dans des affections aussi graves. Du reste, il s'agit aussi d'une question d'opportunité. Lorsque le mal est fait, que le sang est rempli de leucocytes, ce serait folie de prétendre que le sulfate de quinine fût complètement inactif parce qu'il ne peut alors guérir ; mais cet agent donné, au début des symptômes, à des doses fractionnées et prolongées, suivant une méthode que Cabanellas a appelée méthode de saturation, a rendu déjà des services manifestes, notamment dans la fièvre puerpérale.

Dans les arthrites avec épanchement de pus, le sulfate de quinine a diminué l'appareil fébrile et calmé la douleur mieux que tout autre antiphlogistique connu.

Rhumatisme. — Trousseau, dans son traité de thérapeutique et matière médicale, résume d'une manière magistrale les connaissances que l'on possède sur l'usage de la quinine dans le traitement du rhumatisme. Nous lui laissons la parole :

La quinine à haute dose avait autrefois été beaucoup employée en Angleterre pour combattre le rhumatisme articulaire aigu, et elle paraît avoir eu des succès marqués entre les mains d'un assez grand nombre de célèbres praticiens de ce pays, parmi lesquels on voit figurer Richard Morton, Hulse, Saunders, Fordyce, et plus récemment Haygarth, qui, pendant une longue pratique de quarante-cinq années, eut à se louer infiniment de cette médication.

Mais depuis longtemps elle était tout à fait tombée en désuétude, ou pour mieux dire tous les auteurs qui traitaient du rhumatisme n'en faisaient mention que pour la condamner et la proscrire.

C'est à M. Briquet qu'on doit d'avoir introduit de nouveau dans la thérapeutique cette médication, et de lui avoir donné une place qu'elle ne peut plus perdre désormais.

Frappé des effets si remarquables de sédation opérés par cette substance sur le cœur et sur le système nerveux, il lui vint la pensée de l'appliquer au traitement du rhumatisme articulaire aigu. En considérant que cette maladie présente comme caractères prédominants un appareil fébrile très intense et des lésions locales multiples, généralement superficielles et mobiles, où les éléments *fluxion* et *douleur* jouent un si grand rôle, et que cette mala-

die en outre offre généralement dans son cours des phénomènes de rémission et d'exacerbation très marqués, il conçut l'espoir d'obtenir de bons effets d'un médicament qui, outre son action presque spécifique sur l'intermittence, a encore la propriété de modérer la fièvre et de calmer la surexcitation des centres nerveux. Cette attente ne fut point déçue. En effet, si M. Briquet échoua ou n'obtint que des résultats douteux dans ses tentatives contre diverses maladies inflammatoires ou dans les pyrexies, il en fut tout autrement dans le rhumatisme articulaire aigu, où il obtint du sulfate de quinine des succès incontestables.

Dans le principe, et à la période d'expérimentation, M. Briquet donnait le médicament à des doses très élevées (2, 4 et même 5 grammes), en poudre ou dissous dans de l'eau acidulée. Il en continuait l'usage jusqu'à ce que les douleurs et la fièvre eussent entièrement cédé. Il affirmait que cette médication faisait cesser la douleur et la fièvre en peu de jours, et qu'elle était exempte d'inconvénients.

Toutefois, quelques médecins, et M. Briquet lui-même, eurent à se repentir quelquefois d'avoir donné d'emblée d'aussi fortes doses de sulfate de quinine. En effet, plusieurs malades succombèrent avec des symptômes de méningite ou avec des accidents d'adynamie et de collapsus, qu'on fut autorisé à regarder comme les résultats d'une véritable intoxication.

Cependant, en soumettant ces faits à une analyse impartiale, nous conviendrons volontiers que plusieurs sont susceptibles de recevoir une interprétation moins défavorable que celle qui, dans le premier moment, leur avait été assez généralement attribuée, et nous ajouterons que ces malheurs, d'ailleurs très rares, doivent être imputés bien moins à la médication elle-même qu'à l'inexpérience des premiers expérimentateurs.

Quoi qu'il en soit, ces fâcheux accidents eurent pour effet d'effrayer pour un instant les médecins et de jeter des doutes dans les esprits. Cette puissante médication courait donc risque d'être compromise. Mais bientôt MM. Andral, Monneret, Legroux, et nous-même reprenant ces expériences que M. Briquet lui aussi poursuivait de son côté plein de confiance, nous pûmes constater l'heureuse influence que la quinine a fort souvent sur le rhumatisme aigu.

Les doses que, pour notre compte, nous administrions furent notablement moindres, 1, 2, 3 grammes au plus par jour, dose à laquelle nous arrivions graduellement et en la divisant par petites fractions. De cette manière, nous avons pu éviter les accidents redoutables qui avaient épouvanté les premiers imitateurs de M. Briquet.

M. Monneret (*Journal de médecine*, 1844) expérimenta le sulfate de

quinine à doses plus élevées que M. Briquet lui-même, et il arriva à des conclusions généralement peu favorables à cette médication, et auxquelles nous ne pouvons souscrire. Voici ces conclusions :

1° Le sulfate de quinine exerce une influence incontestable sur les symptômes locaux du rhumatisme et spécialement sur la douleur ;

2° Dans un très petit nombre de cas, cette action est durable et efficace : le plus ordinairement elle ne guérit le rhumatisme ni plus sûrement ni plus vite que bien d'autres médications proposées ;

3° Il ne prévient pas le développement de la phlegmasie de l'endocarde ;

4° Il ne jouit d'aucune propriété antiphlogistique évidente.

Notons encore que M. Monneret signala chez un assez grand nombre de ses malades des accidents typhiques graves, et des symptômes prononcés de gastro-entérite. Mais il importe de faire remarquer que ces résultats doivent être imputés aux doses excessivement élevées qu'il employait, ainsi qu'à l'usage peut-être trop prolongé du médicament.

M. Legroux attribue au sulfate de quinine un rôle beaucoup plus important. Le témoignage de M. Legroux avait cela de grave, que ce praticien recommandable avait été jusqu'ici fortement partisan de la médication antiphlogistique, et qu'il était en quelque sorte vaincu par l'évidence des faits. M. Legroux (*Journal de médecine*, 1845) arriva à des résultats différents de ceux de M. Monneret. Il est juste de dire aussi qu'il employa le médicament avec beaucoup plus de réserve Il y a, entre ses recherches et celles de M. Monneret, la différence qui sépare l'essai circonspect du médecin de l'expérimentation un peu aventureuse du physiologiste.

Il constata d'abord que la médication par le sulfate de quinine était la plus rapide dans ses effets, que la douleur et la fièvre cédaient avec une grande rapidité ; que le sang devenait moins couenneux sous l'influence du médicament, sans qu'on eût recours à aucun autre moyen ; que l'endocardite était moins fréquente. Il reconnut toutefois que la récidive du rhumatisme se montrait tout aussi souvent après l'usage du sulfate de quinine que par les autres médications.

Nous sommes arrivé nous-même aux mêmes conclusions que M. Legroux, avec cette différence, cependant, que nous ne croyons pas comme lui à la facilité des récidives. Si notre opinion diffère en ce point de la sienne, c'est aussi que notre pratique n'est pas tout à fait celle qu'il a suivie. Le sulfate de quinine doit être continué après la guérison apparente du rhumatisme exactement de la même manière que nous le donnons encore après la cessation des accès d'une fièvre intermittente.

Nous donnons donc, comme MM. Briquet et Legroux, le sulfate de qui-

nine plusieurs jours de suite, à la dose de 1, 2 et quelquefois 3 grammes, en huit ou dix prises, dans le courant des vingt-quatre heures. Nous continuons ainsi deux jours au delà du moment où les douleurs et la fièvre ont cessé. Puis, pendant deux ou trois jours, nous administrons seulement 1 gramme par jour; ensuite 1 gramme tous les deux jours durant deux semaines au moins, alors même que le malade mange et commence à sortir. De cette façon, on évite presque certainement les récidives.

Aujourd'hui, la cause du sulfate de quinine est définitivement gagnée, et l'expérience a placé cette médication au rang de celles qu'on peut opposer avec le plus de succès au rhumatisme articulaire aigu.

Toutefois, le sulfate de quinine n'est pas applicable à tous les cas indistinctement, et il importe de signaler les circonstances principales qui paraissent en indiquer ou en contre-indiquer l'emploi.

Ainsi, cette médication convient surtout chez les individus lymphatiques, naturellement délicats, ou accidentellement affaiblis par des maladies antérieures ou par des émissions sanguines employées préalablement et qui n'auraient pas empêché l'affection rhumatismale de marcher. Une des conditions les meilleures de son succès, c'est que les lésions articulaires soient multiples, superficielles et mobiles.

Tout au contraire, cette médication a beaucoup moins d'efficacité chez les rhumatisants doués d'un tempérament pléthorique, qui présentent un appareil inflammatoire très intense, avec pouls dur, plein, développé; et chez ceux qui ont une grande susceptibilité cérébrale et qui sont prédisposés aux congestions ou raptus sanguins du côté de l'encéphale; elle a surtout peu d'action si le rhumatisme est mono-articulaire, ou même si, affectant plusieurs articulations, la lésion est fixe, intense et caractérisée par les signes qui annoncent une arthrite avec épanchement considérable.

Toutefois, même dans ces formes les moins favorables, la médication par le sulfate de quinine rendra encore d'utiles services, mais ce sera à condition de lui donner pour auxiliaires, soit le calomel à doses fractionnées, soit la vératrine, soit la digitale, soit les émissions sanguines générales qui auront pour effet de modifier préalablement l'organisme inflammatoire général, et, en même temps, il conviendra de faire des applications de sangsues et de ventouses scarifiées pour dégorger les articulations fortement envahies.

La médication par le sulfate de quinine n'est nullement contre-indiquée dans les rhumatismes avec complications phlegmasiques du côté du cœur, des plèvres et des poumons. Mais, ici encore, il est très utile de lui associer la médication antiphlogistique et révulsive, dont l'expérience a consacré les

bons résultats dans ces conditions pathologiques. Le plus souvent même, il sera bon, dans ces cas, de commencer le traitement par les émissions sanguines générales et locales, qui prépareront avantageusement la voie à l'action sédative du sulfate de quinine.

Ajoutons que s'il existait accidentellement, ou comme complication, une phlegmasie bien constatée des voies digestives, on devrait s'abstenir du sulfate de quinine, qui agit comme irritant direct.

M. Briquet, qui a si bien appris à manier le sulfate de quinine, fait observer avec grande raison que la méningo-céphalite et les névroses du cerveau qui compliquent quelquefois le rhumatisme aigu repoussent absolument l'emploi de cette médication, attendu, dit-il, qu'avec ces complications, les sels de quinine deviennent seulement des excitants de l'encéphale, et n'ont pas le temps de déployer leurs propriétés calmantes.

On en peut dire tout autant pour les phlegmasies des reins et de la vessie; on sait en effet que la quinine est promptement éliminée par ces organes et va agir sur eux comme irritant direct.

Disons, en terminant, que ce qui recommande surtout la médication par le sulfate de quinine et ce qui tend à lui assurer la prééminence sur la plupart des autres méthodes, c'est que, d'une part, elle ne débilite pas l'organisme comme les émissions sanguines, et que, d'autre part, elle n'a pas d'influence fâcheuse sur les organes digestifs comme certains autres agents contro-stimulants, tels que la vératrine et le tartre stibié. Il en résulte que les convalescences sont généralement plus promptes, plus rapides, plus sûres et plus à l'abri de ces accidents divers qu'on voit si souvent survenir chez les sujets qui ont été rendus anémiques par les émissions sanguines ou fatigués par les superpurgations.

Ajoutons, enfin, que chez les rhumatisants en état de récidive, surtout après la médication antiphlogistique qui a amené à sa suite l'anémie, la médication par le sulfate de quinine reste souvent la plus praticable et devient, dans ces cas difficiles, une ressource des plus précieuses.

Outre les cas que nous venons de passer en revue, il en existe une foule d'autres où l'emploi de la quinine est parfaitement indiqué. Elle rend des services journaliers dans les affections scrofuleuses, adynamiques et gangréneuses, dans les convalescences, l'infection purulente, etc.

Doses, formules. — La quinine pure est peu employée. On la donne à la dose de 20 à 80 centigrammes. Lorsqu'on l'administre, il est rationnel de faire avaler aussitôt quelque boisson acide. Pour l'usage médical, on préfère, avec raison, à la quinine pure, les combinaisons salines. Le chlorhydrate et le sulfate sont particulièrement employés. On les prescrit à l'intérieur à la

dose de 10 centigrammes à 3 et même 4 grammes. Par la méthode endermique, à la dose de 20 à 25 centigrammes.

Le Dr Batterbury recommande le lait comme un excellent dissolvant du sulfate de quinine, dont il dissimule en grande partie la saveur ; 5 centigrammes de sel de quinine dissous dans 30 grammes de lait n'ont qu'une saveur à peine perceptible. Avec 10 centigrammes, l'amertume n'est pas du tout prononcée. 25 centigrammes peuvent être ingérés dans 60 grammes de lait sans que cette boisson ait une saveur désagréablement amère, et la même quantité délayée dans un verre de lait est dépourvue d'amertume. Cette manière de faire prendre le sulfate de quinine est préférable dans certains cas, et quand il s'agit d'enfants en particulier, à la dissolution dans l'alcool ou dans un acide. On peut aussi y avoir recours quand il s'agit d'administrer de fortes doses de sel quinique.

Les sels de quinine sont employés à l'état de cachets, collyre, glycérolé, injection, lavement, pilules, pommade, potion, prises, sirop, solution, suppositoires, teinture.

Alcoolé.

Sulfate de quinine	40 centigrammes.
Alcool rectifié	16 grammes.

En frictions sur la partie malade.

Cachets.

Chlorhydrate de quinine . . . . . 1 gramme.

Diviser en dix doses et mettre en cachets selon la méthode Limousin. Trois par jour contre les fièvres intermittentes.

Collyre. (Dr Tweedy.)

Sulfate de quinine	1 gramme.
Eau distillée de roses	100 —

En lotions et applications sur l'organe affecté contre conjonctivite granuleuse avec kératite ulcéreuse.

Emplâtre. (Dr Voisin.)

Emplâtre de *Vigo cum mercurio* . . 100 grammes.

Faire ramollir et incorporer.

Sulfate de quinine . . . . 6 grammes.

On fait un large épithème qu'on applique sur la région de la rate dans les cas d'engorgement après les fièvres.

Glycérolé. (Garot.)

Sulfate de quinine . . . . . . 1 gramme.
Glycérine . . . . 9 à 10 grammes.
Amidon . . . . 4 grammes.

Glycérolé.

Chlorhydrate de quinine . . . . . . 1 gramme.
Glycérolé d'amidon. . . . . 4 —

F. s. a. Topique comme le précédent, utile dans le catarrhe chronique de la conjonctive, dans les kératites parenchymateuses, pustuleuses.

Glycérolé.

Chlorhydrate de quinine . . . . . 1 gramme.
Glycérine . . . . 10 —

En frictions.

Lavement.

Sulfate de quinine . . . . 1 gramme.
Décocté de pavots . . . . 150 —

On ajoute quelques gouttes d'eau de Rabel pour dissoudre le sulfate. Le malade doit garder ce lavement le plus longtemps possible.

Lavement. (Williams.)

Sulfate de quinine. . . . . 60 centigrammes.
Eau . . . . 500 grammes.
Eau de Rabel . . . . . . 5 gouttes.

F. s. a. En quatre fois de deux en deux heures, contre accidents du croup.

Lavement. (Helmholtz.)

Sulfate acide de quinine . . . . . 1 gramme.
Eau. . . . . 50 —

Contre oxyures. Cette solution a été employée pour détruire les parasites microscopiques déterminant la fièvre de foin.

Lavement.

Valérianate de quinine . . . 50 centigrammes.
Eau. . . . . 200 grammes.

F. s. a.

Pilules.

Iodure d'iodhydrate de quinine . . .	1 gramme.
Conserve de roses	Q. s.

F. s. a. 9 pilules. On en prendra 3 par jour à demi-heure d'intervalle.

Pilules.

Lactate de quinine	2 grammes.
Extrait de genièvre	Q. s.

F. s. a. 20 pilules. 2 à 6 par jour contre fièvres intermittentes.

Pilules.

Sulfate de quinine	1 gramme.
Miel blanc	Q. s.

F. s. a. 10 pilules argentées contenant chacune 1 décigramme de sulfate de quinine.

Pilules.

Sulfate de quinine acide . . .	4 grammes.
Conserve de roses	1 gramme environ.

F. s. a. 20 pilules argentées.

Pilules.

Valérianate de quinine	2 grammes.
Extrait de genièvre	Q. s.

F. s. a. 20 pilules. En prendre de 2 à 5 par jour contre la fièvre intermittente, et de 5 à 10 contre les névroses à type intermittent.

Pommade. (Semanas.)

Sulfate de quinine.	2 à 4 grammes.
Alcool	Q. s.
Acide sulfurique	1 goutte.
Axonge.	20 grammes.

F. s. a. Quatre à six frictions par jour sous les aisselles. Fièvres d'accès chez les enfants.

Le bout palmaire de l'index droit ou gauche ayant été chargé d'un volume de pommade égal chaque fois à une forte noisette sera porté successivement sous chaque aisselle, puis aux aines, en frictionnant durant une minute.

Afin d'assurer un contact suffisamment prolongé de la pommade avec la

peau, on aura recours à l'emploi de coussinets *ad hoc* en ce qui concerne le creux de l'aisselle; pour ce qui est du pli de l'aine, il suffira de faire fléchir et de maintenir fléchie pendant une demi-heure la cuisse sur le bassin. Les frictions quiniques seront répétées jusqu'à six fois pour les cas de gravité moyenne et jusqu'à dix fois pour les cas graves.

Pommade. (Heyder.)

Quinine	50 centigrammes.
Axonge benzoïnée	30 grammes.

Faire dissoudre à l'aide de la chaleur. Employée contre l'alopécie.

Pommade. (Tripier.)

Stéarate de quinine	5 grammes.
Graisse	10 —

Mêler. Employée en frictions longues.

Pommade. (Righini.)

Iodure d'iodhydrate de quinine. .	2 grammes.
Blanc de baleine.	20 —
Huile d'amandes douces. . . .	40 —

En frictions sur l'abdomen dans les cas d'intumescence de la rate.

Potion. (Righini.)

Sulfate de quinine	1 gramme.
Acide tartrique	1gr30.
Eau distillée	120 grammes.
Sirop de menthe	60 —

Potion.

Chlorhydrate de quinine	1 gramme.
Eau	100 grammes.
Sirop d'écorces d'orange	40 —

A prendre en deux fois à une heure d'intervalle.

Prises.

Chlorhydrate de quinine	1 gramme.
Sucre en poudre	2 grammes.

Mêler et diviser en 10 prises semblables.

Sirop.

Chlorhydrate de quinine . . .	50 centigrammes.
Eau distillée	4 grammes.
Sirop simple	95 —

Dissoudre le chlorhydrate et l'ajouter au sirop. 20 grammes représentent 10 centigrammes de chlorhydrate.

Solution.

Sulfate de quinine	100 grammes.
Acide sulfurique à 66°.	20 —
Eau	1,980 —

C'est la solution quinique au vingtième des hôpitaux militaires; elle renferme 5 centigrammes de sel par centimètre cube; elle peut servir pour les injections sous-cutanées à 10 à 20 centigrammes. Quand on veut introduire 50 centigrammes de sel, on prend 100 grammes de la liqueur au vingtième; on y mêle 5 grammes de sulfate de quinine qu'on dissout avec 18 gouttes d'acide sulfurique. On filtre. Chaque centimètre cube tient 10 centigrammes de sel. On injecte 4 à 5 centimètres. Fièvres pernicieuses ou réfractaires.

Solution.

Bromhydrate neutre de quinine. . .	1 gramme.
Eau distillée	10 grammes.

Faire dissoudre. Cette solution représente 1 décigramme de bromhydrate de quinine pour 1 gramme.

Solution.

Chlorhydrate de quinine.	1 gramme.
Eau distillée	28 grammes.

Faire dissoudre, filtrer. Un gramme de cette solution représente 1 décigramme de chlorhydrate de quinine.

Solution.

Lactate de quinine	1 gramme.
Eau distillée	4 grammes.

Faire dissoudre, filtrer. Un gramme de cette solution représente 1 décigramme de lactate de quinine.

Solution. (Righini.)

Sulfate de quinine	4 grammes.
Acide tartrique	6 —
Eau	20 —

De 15 gouttes à 4 grammes par jour dans un véhicule approprié (infusion de centaurée ou de gentiane) contre les fièvres d'accès.

Suppositoires. (Boudin.)

Sulfate de quinine.	1 gramme.
Beurre de cacao	6 grammes.

Incorporer. Boudin préconise ce suppositoire quand l'estomac ne supporte pas le sulfate de quinine et que le rectum rejette le lavement.

Teinture.

Quinine brute	30 grammes.
Alcool	350 —
Eau distillée.	350 —

On filtre. Deux cuillerées représentent 1 gramme de sulfate de quinine.

Vin. (Magendie.)

Sulfate de quinine	60 centigrammes.
Vin de Madère	1 litre.

Par cuillerée toutes les heures.

Nous donnons ci-dessous une série de formules journellement employées par le corps médical. La quinine et ses sels y sont combinés avec divers agents thérapeutiques dont l'efficacité est parfaitement reconnue.

Elixir fébrifuge. (Recamier.)

Aloès.	6 grammes.
Myrrhe	6 —
Rhum	170 —

Faire macérer pendant vingt-quatre heures, agiter de temps en temps, filtrer et ajouter :

Sulfate de quinine	6 grammes.
Acide sulfurique	25 gouttes.

Faire dissoudre et ajouter :

Laudanum de Sydenhnam . . . . :	2 grammes.

Filtrer. Fièvres intermittentes rebelles. Doses, 5 à 20 grammes.

10 grammes représentent 33 centigrammes de sulfate de quinine et 11 de laudanum.

Lavement fébrifuge.

Sulfate de quinine.	75 centigrammes.
Laudanum de Rousseau . . .	4 gouttes.
Eau distillée de laitue. . . .	125 grammes.

Pour un quart de lavement.

Liniment antipériodique. (Schuster.)

Sulfate de quinine	2 grammes.
Tartre stibié.	30 centigrammes.
Extrait d'opium	60 —
Alcool camphré	60 grammes.

Huit fois par jour, 10 grammes en frictions sur l'épigastre contre les affections périodiques.

Pilules d'aloès et quinine.

Sulfate de quinine	2 grammes.
Aloès des Barbades	1 gramme.

F. s. a. 40 pilules. En prendre de 1 à 4, suivant les effets, pour combattre la fièvre, ranimer les fonctions digestives, faciliter les évacuations alvines.

Pilules américaines.

Sulfate de quinine	2 grammes.
Strychnine	20 centigrammes.
Pipérine pulvérisée	1 gramme.

Mêler et diviser en 12 pilules. Trois par jour.

Pilules antigoutteuses. (Becquerel.)

Sulfate de quinine	1gr50.
Extrait de digitale	20 centigrammes.
Semences de colchique . . .	50 —

Pour 10 pilules. 1 à 3 pendant plusieurs jours de suite.

Pilules antigoutteuses. (Lamazurier.)

Sulfate de quinine	50 centigrammes.
Poudre de digitale	25 —
Poudre de racine de belladone. .	10 —
Acétate de morphine	10 —
Extrait de laitue vireuse . . .	Q. s.
Poudre tempérante de Stahl . .	Q. s.

F. s. a. 20 pilules. A prendre en deux jours : 2 par 2 dans les accès violents, et en quatre jours lorsque les accès sont moins intenses.

Pilules antigoutteuses. (Halfort.)

Sulfate de quinine	} ââ. 10 centigrammes.
Extrait acétique de colchique.	
Extrait de coloquinte composé.	
Poudre de Dower	

F. s. a. 1 pilule qu'on administre chaque jour après avoir employé pendant quelques jours 30 à 40 gouttes de vin de colchique, soir et matin.

Pilules antinévralgiques.

Masse de Vallet	2 grammes
Sulfate de quinine	2 —

Faire 40 pilules. A prendre 4 par jour.

Pilules antinévralgiques. (Corbel.)

Extrait de valériane . . .	} ââ. 2 grammes.
Assa-fœtida	
Thridace	
Extrait thébaïque	
Sulfate de quinine	

Faire des pilules de 15 centigrammes; contre céphalalgies à type intermittent obscur et certaines gastralgies avec redoublement périodique.

Pilules contre la cholérine. (Bourgogne.)

Tannate de quinine	1 gramme.
Opium pulvérisé	5 centigrammes.
Essence d'anis.	2 gouttes.
Sirop de sucre.	Q. s. pour 10 pilules.

Prendre 100 grammes de vin de Saint-Raphaël en deux fois à une demi-

heure d'intervalle, puis les 10 pilules de tannate de quinine dans l'espace d'une heure et demie.

Pilules contre la coqueluche. (Thorstein.)

Sulfate de quinine	1 gramme.
Acétate de morphine	10 centigrammes.
Conserve de roses	Q. s.

Faire 18 pilules. A prendre 1 à 3 par jour.

Pilules de digitale et quinine. (Rebard.)

Sulfate de quinine	1 gramme.
Extrait aqueux de digitale. . .	20 centigrammes.

Diviser en 24 pilules, que l'on administre dans un seul jour, comme agent abortif de la fièvre typhoïde.

Pilules d'opium et quinine.

Sulfate de quinine	60 centigrammes.
Extrait d'opium	5 —
Conserve de roses	Q. s.

Faire 12 pilules. Quatre par jour contre les fièvres intermittentes.

Pilules fébrifuges. (Isemée.)

Sulfate de quinine	2 grammes.
Extrait de belladone	10 centigrammes.
Extrait de ményanthe	Q. s.

Mêler et faire 20 pilules. Une toutes les trois heures dans l'apyrexie.

Pilules d'iodure de fer et quinine.

Protoiodure de fer	5 grammes.
Sulfate de quinine	1 gramme.
Poudre de réglisse et miel	Q. s.

Faire 50 pilules. 2 à 6 par jour dans la chlorose, les fièvres intermittentes.

Pilules d'iodure de fer et quinine. (Augieras.)

Iode.	5 grammes.
Fer réduit par l'hydrogène	2 —
Sulfate de quinine	3gr40.

Faire 200 pilules.

Pommade contre l'alopécie. (Stéege.)

Beurre de cacao.	40 grammes.
Huile d'olive.	20 —
Tannin	80 centigrammes.
Quinine	80 —
Alcoolat aromatique	8 grammes.

En onctions matin et soir contre la chute des cheveux.

Potion à la quinine et à l'arsenic.

Sulfate de quinine.	60 centigrammes.
Eau distillée	100 grammes.
Acide sulfurique	Q. s.

Pour dissoudre le sel quinique, ajouter :

Soluté arsenical (acide arsénieux, 1 gramme ; eau, 1,000 grammes), 60 grammes.

En une fois, une à cinq heures avant l'accès dans les fièvres intermittentes rebelles au sulfate de quinine et à l'acide arsénieux pris isolément.

Potion à la quinine et au café.

Café torréfié.	12 grammes.
Eau bouillante	100 —

Faire infuser, passer et ajouter :

Sulfate de quinine	1 gramme.
Sucre	15 grammes.

Cette potion, qui dissimule assez bien l'amertume du sulfate de quinine, offre un moyen d'administrer ce fébrifuge aux sujets qu'il est difficile de médicamenter, particulièrement aux enfants.

Potion contre la migraine. (Piorry.)

Quinine	1 gramme.
Alcool à 80° centigrades	9 grammes.
Teinture de cannelle.	5 —
Sirop de vanille	25 —

A prendre par cuillerées à café ou par cuillerées à bouche au début des névropathies.

Poudre fébrifuge. (Gola.)

Émétique	15 centigrammes.
Sulfate de quinine	50 —

Mêler et diviser en 5 doses.

Poudre fébrifuge. (Magendie.)

Sulfate de quinine	30 centigrammes.
— de morphine . . .	50 —

Mêler et diviser en 4 doses. 1 toutes les deux heures dans l'apyrexie des fièvres intermittentes.

Poudre fébrifuge. (Meirieu.)

Acide tartrique	1 gramme.
Sulfate de quinine	10 centigrammes.

Triturer et faire un paquet qu'on enveloppera d'un papier blanc.

Bicarbonate de soude	1gr20.
Sucre	8 grammes.

Triturer et faire un paquet qu'on enveloppera avec du papier bleu.

Faire dissoudre chaque paquet dans un quart de verre d'eau, réunir les liqueurs et boire aussitôt. Réitérer toutes les deux heures.

Poudre de quinine ophtalmique. (Sichel.)

Éthiops antimonial	8 grammes.
Sulfate de quinine	8 —

Mêler et diviser en 24 paquets. 2 à 8 par jour dans les ophtalmies périodiques.

Teinture fébrifuge. (Hôpital de Vienne.)

Aloès	45 grammes.
Camphre	6 —
Écorces d'orange	250 —
Aunée	250 —
Alcool	7,500 —

Faire digérer huit jours et ajouter au liquide :

Sulfate de quinine	125 grammes.
Laudanum de Sydenham	45 —
Alcool	75 —

Filtrer. Dose : 8 grammes.

Teinture fébrifuge. (Warbury.)

Aloès hépatique	4	grammes.
Racine de zédoaire	4	—
— d'angélique	10	centigrammes.
Camphre	10	—
Safran	15	—
Alcool	100	grammes.

Filtrer après quatre jours de digestion et ajouter à la colature :

Sulfate de quinine	2	grammes.

Dose, 20 grammes par jour.

Vin de quinine.

Citrate de fer et de quinine . . .	10	grammes.
Écorces d'orange.	30	—
Vin de Lunel	1,000	—

Faire macérer pendant huit jours et filtrer.

Vin de quinine.

Écorces d'orange amère	10	grammes.
Cacao torréfié.	10	—
Café torréfié	10	—
Citrate de fer et quinine	5	—
Vin de Lunel	1,000	—

Faire macérer pendant huit jours, décanter et filtrer.

Effets toxiques. — Nous avons donné le tableau des divers phénomènes produits par la quinine à petite dose. Ces phénomènes, qui se déroulent dans une sorte de progression continue, exactement en rapport avec la dose graduellement croissante de cet agent, débutent par un simple embarras de la tête, un peu de céphalalgie, des bourdonnements d'oreilles, quelques vertiges, une titubation légère, et arrivent peu à peu, en élevant les doses, à un état d'engourdissement général, à la somnolence, à un commencement de stupeur, à la dureté de l'ouïe, à l'obscurcissement de la vue, pour aboutir bientôt à la perte absolue de la vue et de l'ouïe, à l'insensibilité de la peau, à l'immobilité et à la prostration et finalement à l'anéantissement à peu près complet de toutes les fonctions cérébrales. Ajoutons encore qu'il se joint parfois à ces phénomènes du délire, des convulsions et même des accidents de véritable méningite, et si la dose est poussée à l'extrême, le sujet tombe dans un col-

lapsus général et le coma. La mort vient mettre fin à ces divers désordres.

On a publié plusieurs cas d'empoisonnement par la quinine.

Traitement. — On provoquera l'élimination de la substance toxique contenue dans le tube digestif à l'aide des émétiques et des purgatifs doux ; on prescrira ensuite des antidotes tels que le tannin ou l'infusion des substances contenant ce principe, par exemple l'infusion d'écorce de chêne, de café ; on appliquera des révulsifs sur les jambes, la poitrine, etc. Les alcooliques seront utiles ensuite pour favoriser la diurèse et relever l'organisme déprimé. On prescrira un régime émollient.

Recherche du poison. — Pour la recherche de la quinine, on suivra la méthode de Stas, et lorsque l'alcaloïde sera isolé, on le caractérisera facilement au moyen des réactions que nous avons fait connaître en parlant des propriétés chimiques de cet alcaloïde.

QUINOLÉINE.

En 1834, Runge retira du goudron de houille une base particulière à laquelle il donne le nom de leucol ; plus tard, Gerhardt obtint un produit analogue, la quinoléine, en distillant quelques alcaloïdes (cinchonine, quinine) avec la potasse.

A la suite d'une étude approfondie, Williams Greville démontra que le leucol de Runge et la quinoléine de Gerhardt ne sont pas des produits purs, mais un mélange de plusieurs bases homologues, ce qui était exact. Admettant, en outre, que les bases du goudron de houille sont isomériques avec celles qui proviennent des alcaloïdes des quinquinas, notamment de la cinchonine, il donna aux premières le nom de *bases leucoliques*, et aux secondes celui de *bases quinoléiques*. Pour justifier cette distinction, il s'appuya surtout sur ce fait que la leucoline ne fournit pas de *cyanine*, comme la quinoléine.

La quinoléine, obtenue synthétiquement par Baeyer, fut identifiée à celle qui dérive de la cinchonine. Kœnigs, Skraup, Goldschmiedt et Schmidt ont également identifié leurs produits synthétiques avec la quinoléine des alcaloïdes du quinquina.

Enfin, Hoogewerff et van Dorp ont fait voir que la quinoléine des alcaloïdes ne fournit pas de cyanine lorsqu'elle est suffisamment pure, notamment lorsqu'elle ne renferme pas de lépidine.

D'après ce qui précède, il est donc probable que les bases leucoliques du goudron de houille sont identiques avec les bases quinoléiques retirées des alcaloïdes, ou tout au moins que la quinoléine et la leucoline constituent un

seul et même corps. On conçoit d'ailleurs que la quinoléine puisse avoir des isomères, en raison de son équivalent élevé, et quelques auteurs admettent dans le goudron de houille l'existence d'une base isomère, l'isoquinoléine, dont les dérivés ont été étudiés récemment par Gabriel.

La quinoléine et les bases qui s'y rattachent ont été dans ces dernières années l'objet de travaux nombreux et importants. La quinoléine paraît en effet former le noyau de la plupart des alcaloïdes naturels; on conçoit donc tout l'intérêt qui s'attachait à la connaissance de sa constitution. Sa synthèse, réalisée d'une façon élégante et simple, permet de la préparer en grande quantité, et l'on a pu ainsi obtenir synthétiquement de nombreux dérivés de bases naturelles.

La quinoléine se rattache à la pyridine.

Propriétés chimiques et physiques. — La quinoléine forme un liquide incolore d'une odeur désagréable rappelant celle de l'essence d'amandes amères et d'une saveur fort âcre et amère. Elle bout de 235°5 à 241°. Sa densité à zéro est égale à 1.1080.

Son indice de réfraction à 24° est de 1.5567 pour la raie A, et de 1.6198 pour la raie H.

Elle produit sur le papier des taches grasses, qui s'évaporent rapidement.

Elle est peu soluble dans l'eau froide, un peu plus dans l'eau chaude; abandonnée dans une atmosphère humide, elle donne naissance à un hydrate décomposable à 100°.

Elle se dissout en toutes proportions dans l'alcool, l'esprit de bois, l'éther, l'aldéhyde, l'acétone, le sulfure de carbone, les essences et les huiles grasses.

C'est une base très stable, qui verdit le sirop de dahlias; cependant, au contact de l'air et de la lumière, elle se colore assez rapidement.

Fondue avec la potasse caustique, la quinoléine détermine une coloration vert bleuâtre, qui devient bientôt d'un violet foncé et qu'une affusion d'eau fait immédiatement disparaître, en laissant une substance brune amorphe.

Lorsqu'on mélange des solutions sulfo-carboniques d'iode et de quinoléine, on obtient un periodure sous forme d'aiguilles d'un vert sombre, à éclat métallique. Ce composé qui fond à 90° est très soluble dans l'alcool et dans l'éther.

L'iodure de potassium ioduré donne avec le sulfate de quinoléine des cristaux verts peu solubles dans l'éther et, au contraire, fort solubles dans l'alcool.

Additionnée de 2 parties d'eau et de 2 parties de brome, la quinoléine laisse déposer une masse rouge cristalline qui paraît constituer un tétrabromure.

La quinoléine se combine avec les chlorures de zinc, d'étain, de bismuth, d'antimoine, d'arsenic. Chauffés avec un acide, ces dérivés se convertissent en véritables sels doubles de quinoléine.

Lorsqu'on chauffe à 100°, pendant quelques minutes, la quinoléine avec l'iodure de méthyle, on obtient l'iodure de méthylquinoléylammonium qui dépose dans l'alcool en gros cristaux couleur de soufre. Traité par l'oxyde d'argent, cet iodure se transforme en une base peu stable, à réaction alcaline soluble dans l'eau, l'hydrate de méthylquinoléylammonium.

En chauffant à 100° en vase clos, pendant plusieurs heures, la quinoléine avec l'iodure d'éthyle en excès, on a l'iodéthylate d'éthylquinoléylammonium.

On enlève par distillation l'excès de réactif et on fait cristalliser le résidu dans l'alcool. Il est sous forme de grands cristaux cubiques, qui prennent à 100° une teinte rouge sang, non persistante.

L'oxyde d'argent met en liberté la base libre, qui est très caustique et se colore au bain-marie en rouge cramoisi.

Une solution de sulfate se colore à l'évaporation en rouge foncé ; le résidu est brillant, d'une couleur cuivre indigo ; repris par l'eau, le soluté est précipité par la potasse en rouge violet.

Le bromure d'éthyle se combine à froid avec la quinoléine pour former un composé qui cristallise en tables volumineuses, rhombiques, fusibles à 80°, perdant leur eau de cristallisation à 100° ; ainsi déshydraté, il est très soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'éther.

Le chlorure de benzyle se combine à chaud avec la quinoléine en donnant une masse solide, cristallisée en lames solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther. La potasse, l'ammoniaque, l'oxyde d'argent lui enlèvent le chlore. L'hydrate, qui prend probablement aussi naissance, n'a pu être isolé à l'état de pureté. Ce chlorure oxydé par le permanganate de potasse donne du gaz carbonique et un mélange d'acides benzylamidobenzoïque et formylbenzylamidobenzoïque.

La quinoléine s'unit au bromure d'éthylène lorsqu'on les chauffe pendant plusieurs jours au bain-marie. On obtient de grandes aiguilles jaunes de bromure de brométhylquinoléine. Traité par le chlorure d'argent celui-ci échange un seul atome de brome contre un de chlore en donnant le chlorure de brométhylquinoléine.

L'iodure de méthylène fournit, avec la quinoléine, l'iodhydrate de méthylène-diquinoléine qui, traité par le chlorure d'argent, échange son iode contre du chlore en donnant un chlorure bien cristallisé fusible à 168°, décomposable par les alcalis et l'air humide.

La chlorhydrine éthylénique se combine avec la quinoléine en donnant

un chlorure d'oxéthylquinoléine qui affecte la forme de prismes incolores, déliquescents, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

L'iodure d'allyle réagit à froid sur la quinoléine.

L'iodoforme s'unit facilement avec la quinoléine pour former un composé qui se présente sous l'aspect d'aiguilles incolores fusibles à 65°, très solubles dans l'éther et la benzine.

Le chloral donne également une combinaison cristallisée avec la quinoléine.

L'éther monochloracétique s'unit à froid avec la quinoléine en donnant de belles aiguilles blanches. Si l'on décompose par l'oxyde d'argent le chloroplatinate qu'on obtient avec ce composé, on a la bétaïne quinoléique.

Lorsqu'on chauffe avec de la potasse l'iodure d'amylquinoléylammonium, on obtient un iodure auquel Nadler et Merz ont donné le nom de quinoléine-iodocyanine. Ce composé cristallise en prismes orthorhombiques ou en écailles dont la couleur rappelle celle des élytres des cantharides ; lorsqu'on abandonne sa solution alcoolique à l'évaporation spontanée, il se dépose de l'alcool chaud en petits grains d'un jaune laiton. Si on ajoute à sa solution alcoolique de l'oxyde d'argent, il se forme une substance visqueuse, la cyanine.

En attaquant la quinoléine par le zinc et l'acide acétique, ou encore en la faisant bouillir avec de l'alcool en présence de l'amalgame de sodium, on obtient l'hydroquinoléine.

On peut aussi faire bouillir cette substance avec de la limaille de zinc et de l'ammoniaque ; on distille pour enlever la base non attaquée, qui passe avec la vapeur d'eau. Le résidu est dissous par la benzine et on précipite par la ligroïne.

C'est une base faible, amorphe, fusible à 162°, dont les solutés acides sont précipités par l'eau et par l'acétate de sodium. Elle donne avec le nitrite de sodium un corps rougeâtre, sans doute un dérivé nitrosé. Sa solution alcoolique précipite par le sublimé et par l'acide picrique.

Théoriquement, la quinoléine peut donner naissance à sept oxyquinoléines : quatre de ces dérivés sont actuellement connus ; mais leurs réactions sont bien différentes suivant que l'oxydation porte sur le groupe pyridique ou sur le groupe aromatique. Le carbostyrile appartient au premier groupe, les autres isomères appartiennent au second et on leur a conservé le nom d'oxyquinoléines.

Lorsqu'on attaque 13 parties de quinine par une dissolution bouillante contenant 30 parties de permanganate de potassium, il se forme de petites quantités d'acide quinoléique.

A l'évaporation, il reste un résidu qui cède à l'alcool un sel potassique,

qu'on décompose par l'acide sulfurique étendu ; on enlève l'acide libre au moyen de l'éther.

L'acide quinoléique cristallise en aiguilles fusibles à 143° ; il est peu soluble dans l'eau froide. En présence du sel ammoniac et du perchlorure de fer, il se produit une coloration violette, qui brunit rapidement. Chauffé avec de la potasse, il dégage de l'aniline. Sa dissolution dans la glycérine possède une fluorescence violette ; à 180°, il y a formation d'acide carbonique et d'aniline.

Sels de quinoléine. — La quinoléine se combine aisément aux acides pour former des sels cristallisables ; elle s'unit en outre avec un grand nombre de sels métalliques. Ces combinaisons ont été étudiées par plusieurs chimistes, notamment par Williams, Broméis, Schiff, Baeyer, Hoogewerff et Dorp, Friese, OEscher de Coninck.

L'*azotate* cristallise dans l'alcool chaud en aiguilles incolores, inaltérables à l'air, fusibles au-dessous de 100°. On l'obtient en dissolvant la base dans l'acide azotique et en évaporant le soluté. Il reste une masse pâteuse qui se fige par le refroidissement.

Le *chlorhydrate* se présente en mamelons incolores fusibles à 93-94°, déliquescents, solubles dans le chloroforme, l'alcool absolu, l'éther, la benzine.

Le *chloroplatinate* est en cristaux aiguillés fusibles à 218°, non modifiables par l'eau bouillante ; il se dissout dans 893 parties d'eau froide. Le sel anhydre en exige 1,363 parties à 11°.

Le *chloraurate* cristallise en belles aiguilles jaune serin, peu solubles dans l'eau froide.

Le *bichromate* revêt la forme d'aiguilles anhydres, aplaties, décomposables à la lumière ; il fond à 164-167° et se décompose à une température plus élevée.

L'*oxalate* acide cristalise dans l'alcool en fines aiguilles soyeuses perdant lentement une partie de leur base à 100°.

Le *tartrate* forme de grandes aiguilles aplaties, anhydres, fondant à 125° en se décomposant.

Formation.—1° On obtient de la quinoléine en faisant passer sur de l'oxyde de plomb chauffé au rouge des vapeurs d'allylaniline ;

2° L'acroléine aniline donne également de la quinoléine par la distillation sèche ;

3° On fait réagir, sur un mélange de glycérine et d'aniline, soit l'acide sulfurique seul, soit un mélange d'acide sulfurique et de nitrobenzine ;

4° L'aldéhyde orthoamidobenzoïque, chauffé à 50° avec de l'aldéhyde acétique et de la soude, fournit de la quinoléine ;

5° L'acide phénylmalonamique, traité par le perchlorure de phosphore,

fournit une trichloroquinoléine qui, par réduction, donne de la quinoléine;

6° L'hydrocarbostyrol, traité par le perchlorure de phosphore, donne de la déchloroquinoléine que l'on peut réduire, soit par l'amalgame de sodium, soit par l'acide iodhydrique;

7° L'acide cinchoninique se dédouble, sous l'influence de la chaleur, en gaz carbonique et en quinoléine;

8° Les différents acides dicarboquinoléiques, l'acide acridique fournissent de la quinoléine à la distillation sèche;

9° L'acide chlorhydrique concentré attaque l'acide cynurénique à 240°, en donnant de la quinoléine;

10° L'acide aniluvitonique en fournit lorsqu'on le chauffe avec de la chaux sodée;

11° Enfin, la quinoléine est un produit de destruction de la cinchonine et de la brucine par la potasse caustique.

Préparation. — Parmi les alcaloïdes naturels, la cinchonine est le plus avantageux pour préparer la quinoléine.

On chauffe dans une cornue de fer la potasse caustique avec un peu d'eau; lorsque la masse est fondue, on y ajoute, par petites portions, de la cinchonine pulvérisée en élevant ensuite graduellement la température jusqu'au voisinage du rouge : il se dégage des vapeurs âcres, qui se condensent avec de l'eau dans le récipient, sous forme d'un liquide huileux. Il se dégage également du gaz hydrogène. Il est bon de ne pas opérer sur une trop grande quantité de cinchonine à la fois. La cinchonine fournit environ 65 p. c. de quinoléine brute; le résidu de la cornue contient de l'acide formique et de l'acide butyrique.

Le produit distillé est sursaturé par un acide et chauffé pendant plusieurs jours à l'ébullition, pour éliminer le pyrrol, qui passe à l'état de rouge de pyrrol. La liqueur est ensuite saturée par un excès de potasse, et la quinoléine brute qui se sépare est décantée et séchée sur des morceaux de potasse caustique. Le produit ainsi obtenu commence à bouillir à 150°, mais jusqu'à 180° il ne passe que peu de liquide.

Par un grand nombre de distillations fructueuses on obtient les produits suivants : vers 160-165°, de la lutidine; entre 179 et 182° de la collidine; entre 216 et 243°, principalement de la quinoléine; enfin, les portions moins volatiles contiennent de la lépidine et les bases homologues supérieures.

Pour purifier complètement la quinoléine, on la convertit en chloroplatinate et on soumet celui-ci à un grand nombre de cristallisations fractionnées.

Skraup a recommandé le procédé suivant : On chauffe au bain de sable et

au réfrigérant ascendant 24 parties de nitro-benzine, 38 parties d'aniline, 120 parties de glycérine et 100 parties d'acide sulfurique jusqu'à ce que la nitro-benzine ait à peu près disparu.

On étend de plusieurs volumes d'eau et on distille l'excès de nitro-benzine.

Le résidu saturé par la soude et épuisé par l'éther fournit environ 70 p. c. de la quantité théorique de quinoléine.

Ce procédé a été modifié de la façon suivante, qui donne de bons résultats: On introduit dans un ballon de 3 à 4 litres 240 grammes de nitro-benzine, 360 grammes d'aniline, 1,200 grammes de glycérine et 340 grammes d'acide sulfurique, et on chauffe au bain de sable avec réfrigérant ascendant. Une fois la réaction commencée, on introduit peu à peu 660 grammes d'acide sulfurique. La chaleur doit être réglée de telle façon que le liquide soit en ébullition et que l'espace au-dessus du liquide soit occupé par un brouillard sans jamais devenir transparent. Une fois tout l'acide introduit, ce qui exige environ deux heures, on laisse refroidir, on chasse l'excès de nitro-benzine par un courant de vapeur d'eau, puis on projette le liquide dans de l'ammoniaque étendue de 2 parties d'eau. La quinoléine vient surnager. On la décante, on la lave et on la distille dans un vase en cuivre; le rendement est d'environ 500 grammes.

On purifie la quinoléine en la dissolvant dans l'alcool et en ajoutant un excès d'acide sulfurique de façon à la transformer en sulfate acide. Les cristaux sont alors lavés à l'alcool jusqu'à ce qu'ils soient incolores, puis décomposés par la soude caustique. Ce procédé donne une quinoléine parfaitement pure, mais on en perd une certaine quantité. On peut également la laisser en contact pendant plusieurs jours avec une solution concentrée de bisulfite de sodium qui donne avec elle une combinaison cristallisée décomposable par la chaleur.

Effets thérapeutiques. — La quinoléine a été employée dans le traitement de la diphtérie. Le Dr Seifert en a fait usage dans un grand nombre de cas. Chez dix sujets, il a obtenu une amélioration sensible après douze heures de traitement par cette substance. La déglutition était devenue plus facile, et après quarante-huit heures, les fausses membranes avaient disparu.

Il cite le cas d'un malade chez lequel le badigeonnage seul avait amené la guérison de la maladie. Dans sept cas de diphtérie grave compliquée d'angine phlegmoneuse et un de gangrène des amygdales, il put constater les puissantes propriétés antiseptiques de la quinoléine.

Le Dr Donatti considère la quinoléine comme un antiseptique supérieur à tous ceux vantés jusqu'à ce jour.

Mode d'emploi, formules. — La quinoléine peut être employée en badigeon

nage, en gargarisme et même intérieurement en potion chez les enfants et les adultes. Son application sur la muqueuse est suivie d'une sensation légère de brûlure qui ne persiste pas.

Gargarisme.

Quinoléine pure	1 gramme.
Eau distillée.	500 grammes.
Alcool	50 —
Essence de menthe	2 gouttes.

Solution.

Quinoléine pure	5 grammes.
Eau	80 —
Alcool	20 —

En badigeonnages sur les parties atteintes.

RATANHINE.

La ratanhine a pour formule $C^{20}H^{13}AzO^{6}$; elle a été retirée par Wittstein de la racine de ratanhia, *Kramera trianda*. Elle est identique avec une substance nommée angeline, qui a été isolée par Peckolt et Gintl de la résine du *Ferreira spectabilis*, nommée, au Brésil, Angeline Pedra. Elle est homologue de la tyrosine.

Propriétés chimiques et physiques. — La ratanhine se présente en masses mamelonnées, formées par des amas de fines aiguilles au moment où elle se sépare de ses solutions; sèche, elle est en masse feutrée.

Elle donne facilement des solutions sursaturées.

Elle est insoluble dans l'alcool absolu et dans l'éther, soluble dans 125 parties d'eau bouillante, 1,800 parties d'eau à 14°; mais une solution faite à chaud n'abandonne que très lentement, quand elle revient à la température ordinaire, l'excès de ratanhine qu'elle a pu dissoudre : une solution saturée à chaud ne dépose la totalité de la ratanhine qu'elle renferme en excès qu'au bout de septante-deux à septante-cinq heures; à partir de ce moment, elle contient 1/1,800 de son poids de ratanhine.

Une partie se dissout dans 2,350-2,345 parties d'alcool ordinaire bouillant et 9,840 parties d'alcool froid, à la température de 15°. (Runge.)

Elle ne varie point de poids quand on la chauffe à 150°; chauffée un peu plus, elle fond et recristallise par refroidissement.

A plus haute température, elle se volatilise en répandant une odeur aromatique.

C'est, comme il a été dit, un homologue de la tyrosine, avec laquelle elle présente beaucoup de points de ressemblance.

Elle peut être combinée avec les acides et avec les bases.

Cette base se dissout facilement dans l'ammoniaque. Elle n'est précipitée ni par l'acétate, ni par le sous-acétate de plomb, ni par le sublimé. Additionnée de quelques gouttes de nitrate mercurique et chauffée, sa solution se colore en rose; si le nitrate mercurique a été ajouté en excès, il se produit un précipité floconneux rouge brun. Lorsqu'on ajoute à de la ratanhine divisée dans quelques gouttes d'eau, de l'acide azotique concentré et qu'on chauffe, il se produit une coloration rose, puis rouge rubis, puis violet bleu; finalement, la teinte passe au vert et la liqueur est fluorescente. (Kreitmair.) Cette réaction de la ratanhine est caractéristique et est tellement sensible qu'elle est encore appréciable avec des liqueurs contenant 1/50,000 de ratanhine.

L'acide azoteux se conduit comme l'acide azotique très concentré; avec un acide azotique étendu, la teinte verte ne se produit pas.

L'hydrogène naissant, en solution acide ou alcaline, n'agit pas sur la ratanhine. Le sous-acétate de plomb ne la précipite pas.

Le dérivé sulfoné de la ratanhine, l'acide ratanhine-sulfureux, se conduit en présence du chlorure ferrique comme le dérivé sulfurique de la tyrosine, c'est-à-dire donne une belle coloration violette.

Sels. — La ratanhine se combine avec les acides comme le fait la tyrosine; elle décompose les carbonates. Les sels sont dédoublés partiellement par l'eau, par l'alcool ou par l'éther et ne sont stables qu'en présence d'un excès d'acide.

Les alcalis précipitent la ratanhine de ses sels et la redissolvent quand ils sont ajoutés en excès. L'iodure double de mercure et de potassium, l'acide phosphomolybdique la précipitent, mais incomplètement. Elle n'est point précipitée par le chlorure platinique, même dans des solutions concentrées.

L'*azotate* se forme lorsqu'on dissout la base dans l'acide azotique étendu, mais on ne peut l'isoler de cette solution.

Si on traite la ratanhine par l'acide azotique concentré et qu'on ajoute de l'ammoniaque, on obtient un précipité résineux brun, qui est probablement un dérivé nitré.

Le *chlorhydrate* cristallise en prismes clinorhombiques qui se dissolvent dans une petite quantité d'eau en donnant une solution acide, qu'un excès de ce liquide dédouble en mettant la base en liberté. L'alcool agit de même.

Le *chloroplatinate* est en petits cristaux jaune rougeâtre, inaltérables à l'air et solubles dans l'eau, l'alcool, difficilement dans l'éther.

Le *phosphate* se présente sous l'aspect de petits cristaux rhombiques se

formant à la longue dans le résidu sirupeux obtenu en évaporant une solution phosphorique de la base.

Le *sulfate* est acide et forme des cristaux incolores orthorhombiques lorsqu'on évapore une solution de ratanhine dans l'acide sulfurique faible.

Préparation. — On peut préparer la ratanhine en traitant la racine de ratanhia par l'eau chaude, et en amenant la liqueur qui résulte de ce traitement à consistance extractive.

On se contente ordinairement de prendre l'extrait de ratanhia, et de l'extrait de ratanhia du Pérou de préférence, et on le dissout dans l'eau. La solution est précipitée par le sous-acétate de plomb, filtrée, débarrassée de l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré, puis évaporée. L'évaporation étant suffisante, on obtient au bout de douze à dix-huit heures une masse de cristaux. Cette masse cristalline est comprimée, lavée avec très peu d'eau et dissoute dans l'ammoniaque.

Cette solution ammoniacale donne par évaporation spontanée des cristaux qui sont séparés, comprimés, dissous dans l'eau bouillante et additionnés d'un peu d'acétate de plomb. On précipite l'excès de plomb à chaud par l'hydrogène sulfuré et on filtre. La ratanhine cristallise ensuite en masses mamelonnées.

L'extrait de ratanhia contient environ 1 1/2 p. c. de ratanhine.

La résine de Ferreira contient presque uniquement de la ratanhine (87 p. c.). Pour extraire cette base, on épuise la résine par l'eau, on la dissout dans de l'eau acidulée d'acide chlorhydrique et l'on évapore à cristallisation. Le chlorhydrate brut est purifié par plusieurs cristallisations et précipité en solution aqueuse et bouillante par l'ammoniaque.

RHOEADINE.

La rhœadine est l'alcaloïde du coquelicot, *Papaver rhœas*. Elle a été découverte par Hesse. Sa formule est représentée par $C^{42}H^{21}AzO^{12}$. Cette base existe dans toutes les parties du coquelicot ; elle diffère de la papavérine par 4 équivalents d'oxygène.

Propriétés chimiques et physiques. — La rhœadine cristallise en petits prismes blancs ; quelquefois elle se présente en prismes allongés, semblables à des aiguilles, et réunis autour d'un centre commun. Elle est insoluble ou peu soluble dans les dissolvants ordinaires. L'eau la dissout à peine, il en est de même de l'alcool, du chloroforme, de l'éther, de la benzine et de l'ammoniaque. 1 partie est soluble à 18° dans 128 parties d'éther, et dans 1,100 parties d'alcool à 80°, à la température ordinaire.

Elle est presque insoluble dans le carbonate de soude, la potasse, la soude et l'eau de chaux.

C'est à peine si cette base présente une réaction alcaline. Chauffée, elle fond à 232° en un liquide brunâtre. Elle est facilement sublimable en prismes blancs et longs dans un courant de gaz carbonique.

Cette base est dépourvue de saveur; il en est de même de ses sels.

Elle n'est point vénéneuse.

Elle est soluble dans les acides.

Les acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique étendu, lui font subir une importante modification. Avec l'acide sulfurique étendu, il se forme d'abord une masse résineuse incolore qui se dissout ensuite en donnant une liqueur rouge pourpre. Si l'on chauffe, il y a formation de *rhœagénine*. A la température de l'ébullition, la coloration augmente, et par refroidissement, il se forme des petits prismes bruns à reflets verdâtres. La matière colorante représente environ 1 p. c. de la rhœadine qui est entrée en réaction.

Cette réaction colorée de la rhœadine est encore sensible dans des solutions à 1/800,000; les alcalis font disparaître la coloration, mais sous l'influence des acides, on la fait apparaître de nouveau.

L'acide sulfurique concentré colore les solutions en vert olive, l'acide azotique en jaune.

L'action exercée par les acides sur la rhœadine n'a pas permis de préparer les sels de cette base : cependant, on peut la dissoudre dans les acides très étendus sans qu'il y ait coloration, mais elle ne neutralise point ces acides.

Ces solutions incolores de rhœadine dans les acides précipitent avec le tannin en blanc; avec le chlorure d'or en jaune, le précipité est floconneux; avec le sublimé, il y a formation d'un sel double peu soluble.

Le chlorure platinique la précipite en jaune.

Sels. — La rhœadine se combine aux acides pour former des sels. On a réussi à préparer le chloroplatinate, l'iodhydrate et l'iodo-mercurate.

Le *chloroplatinate* est un précipité amorphe jaune pâle, assez soluble dans l'eau et dans les liqueurs acides étendues.

L'*iodhydrate* est formé de petits prismes peu solubles dans l'eau froide. Il est assez soluble dans l'eau chaude, qui par refroidissement le laisse déposer en prismes groupés en étoiles. C'est le seul sel de rhœadine qu'on soit parvenu à isoler dans un état de pureté suffisante.

On l'obtient en ajoutant de l'iodure de potassium à une dissolution de rhœadine dans l'acide acétique.

L'*iodomercurate* est jaune clair; il est insoluble dans les acides étendus.

Extraction.—Pour obtenir la rhœadine, on épuise par l'eau chaude la plante aqueuse, réduite en fragments grossiers. La liqueur est séparée aussi complètement que possible, et le résidu exprimé; on concentre ensuite à une douce chaleur, et l'évaporation ayant été poussée assez loin, sans cependant arriver à laisser un résidu de consistance extractive, on sursature par le carbonate de soude; les liqueurs sont agitées avec l'éther, et cette opération est répétée plusieurs fois. Les liqueurs éthérées sont réunies et traitées par une solution de bitartrate de soude qui s'empare de la rhœadine en se colorant en jaune. La solution aqueuse qui contient maintenant la rhœadine est séparée de l'éther et additionnée d'ammoniaque; il se forme un précipité qui devient bientôt cristallin. Ce précipité est séparé, lavé à l'eau froide, séché et traité par l'alcool bouillant, qui lui enlève les matières colorantes qui l'accompagnent, et une base qui semble être de la thébaïne : la rhœadine, étant à peu près insoluble dans l'alcool, reste indissoute. Elle est alors dissoute dans l'acide acétique, complètement décolorée par le noir, et précipitée une seconde fois par l'ammoniaque. La rhœadine se sépare alors et cristallise en très petits prismes. Il est préférable, pour obtenir de beaux cristaux, de verser la solution acétique de rhœadine dans de l'alcool bouillant qu'on additionne d'ammoniaque, ou encore de dissoudre les petits cristaux obtenus par précipitation ammoniacale, dans de l'alcool bouillant; ils se séparent plus beaux et plus volumineux par refroidissement.

RHOEAGÉNINE.

Propriétés chimiques et physiques.— La rhœagénine est en petits prismes blancs ou en tables rectangulaires, solubles dans 1,500 parties d'alcool froid à 80° et dans 1,800 parties d'éther. Soumise à l'action de la chaleur, cette base fond à 223°, mais ne peut pas être sublimée. Elle est très peu soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et l'ammoniaque. En contact avec les acides, elle ne se colore point. Sa réaction est alcaline, elle neutralise les acides en donnant des sels cristallisables à saveur amère.

L'*azotate* se présente sous l'aspect de prismes volumineux et brillants, peu solubles dans l'eau froide et plus solubles à chaud.

Le *chlorhydrate* forme des aiguilles incolores, groupées concentriquement, solubles dans l'eau et dans l'alcool, peu solubles dans une dissolution de chlorure de sodium.

Le *chloromercurate* constitue un précipité jaune, presque insoluble dans les acides.

L'*iodhydrate* cristallise en prismes courts, peu solubles dans l'eau froide,

encore moins dans une dissolution d'iodure de potassium. Ce sel est anhydre ; il se dissout dans l'eau chaude et se dépose par le refroidissement sous la forme d'une poudre jaune.

Le *sulfate* constitue une matière incolore neutre, ayant l'apparence d'un vernis très soluble dans l'eau, moins dans l'alcool. Ce sel n'est pas coloré par le chlorure ferrique.

Formation, préparation. — La rhœagénine se forme lorsqu'on traite la rhœadine par les acides énergiques. Les 89/100 se convertissent en rhœagénine.

Pour préparer cet alcaloïde, on laisse la rhœadine en contact avec de l'acide sulfurique moyennement étendu, jusqu'à ce que la solution ait pris une teinte rouge intense, on chauffe alors légèrement, on décolore par le charbon animal et l'on précipite par l'ammoniaque. Finalement, on purifie la rhœagénine par cristallisation dans l'alcool bouillant.

RICININE.

La ricinine, qui a été indiquée par A. Petit, en 1860, a fait l'objet d'études spéciales de la part de Tuson et Werner.

Cette substance alcaloïdique n'est pas seulement contenue dans les grains du ricin, *Ricinus communis* (euphorbiacées), elle existerait encore dans l'huile de croton et dans la cascarille.

Propriétés chimiques et physiques. — La ricinine revêt la forme de prismes rectangulaires ou de cristaux tabulaires. Sa saveur est amère. Sous l'influence de la chaleur elle fond en un liquide incolore, se concrétant en une masse cristalline. Elle est aussi soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool de concentration moyenne ; très peu soluble dans l'éther et dans la benzine.

Elle se combine aux acides et forme des sels parfaitement cristallisés. Le chlorure de platine les précipite en beaux octaèdres rouge orangé. Avec le bichlorure de mercure la ricinine donne de petits cristaux brillants.

Extraction. — Pour extraire la ricinine on connaît deux procédés, celui de Petit et celui de Tuson.

Procédé Petit. — On prend du tourteau de ricin bien privé d'huile et on le traite par de l'alcool à 56° bouillant, on sépare par expression, on chauffe de nouveau la liqueur et on filtre bouillant. Par le refroidissement, il se sépare des flocons qui sont recueillis et lavés à l'éther, pour enlever les traces d'huile de ricin qui peuvent les souiller.

Procédé Tuson. — On fait bouillir les grains avec de l'eau et on évapore la liqueur filtrée à consistance d'extrait ; cet extrait, repris par l'alcool bouillant, donne une solution qui dépose par le refroidissement une matière résineuse,

qu'on sépare. La liqueur concentrée par distillation donne la ricinine cristallisée; il ne reste plus qu'à la décolorer.

RICINOLAMIDE.

La découverte de la ricinolamide appartient à Bouis, qui a fait connaître ses propriétés chimiques et physiques et son mode de préparation.

Propriétés chimiques et physiques. — La ricinolamide est solide, blanche, cristallisable en mamelons, fusible à 66° en un liquide transparent qui devient opaque et cassant par le refroidissement; elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther; elle brûle avec une flamme fuligineuse. En contact avec l'acide sulfurique concentré, la ricinolamide se décompose et se colore fortement en rouge. L'acide étendu ne produit aucune coloration; il se forme du sulfate d'ammonium et l'acide ricinolique est mis en liberté. La potasse ne l'attaque pas à froid; à chaud, elle dégage de l'ammoniaque si elle est très concentrée et il se fait du ricinolate de potassium.

Préparation. — Pour obtenir la ricinolamide, on fait passer un courant de gaz ammoniac sec dans une solution alcoolique d'huile de ricin, et on abandonne le mélange à lui-même pendant trois ou quatre mois, ou bien on opère dans un matras qu'on scelle à la lampe et qu'on chauffe dans un bain d'eau salée. Dans ce cas, trois ou quatre jours suffisent pour la transformation totale de l'huile. On évapore au bain-marie la liqueur alcoolique et l'on obtient une masse blanche que l'on exprime et que l'on purifie par des cristallisations dans l'alcool. On peut encore ajouter de l'eau à la solution alcoolique pour précipiter l'amide et la purifier au moyen de l'alcool.

ROTOINE.

Cet alcaloïde existe dans la racine de belladone du Japon, *Scopolia japonica*. Il a été découvert par Langgard. Son nom lui vient du mot japonais *roto*, qui désigne la plante. Il n'a été obtenu qu'en faible quantité. Il passe en dissolution dans le chloroforme quand on agite sa solution acide avec ce liquide. Il est cristallisable, donne des sels cristallisables et ses dissolutions dilatent la pupille.

RUBIDINE.

La rubidine, qui a été découverte par Thenius, appartient à la série pyridique. Son nom lui vient de ce que la plupart de ses sels prennent une teinte rougeâtre au contact de l'air.

Propriétés chimiques et physiques. — La rubidine constitue un liquide incolore oléagineux non solidifiable à 17°. Elle possède une odeur plus faible que celle de la coridine. Elle est insoluble dans l'eau, mais se dissout en toutes proportions dans l'alcool, l'éther et les essences. Sous l'influence de la chaleur, elle bout à 230°. Sa densité est de 1.017 à 17°. Au contact du chlorure de chaux, elle prend une coloration rouge qui ne disparaît pas complètement par l'addition d'un acide. Elle colore en rouge le bois de sapin humecté d'acide chlorhydrique.

Elle précipite les sels d'alumine, de chrôme et les sels ferriques, mais elle est sans action sur les sels de calcium, de baryum et de magnésium.

La rubidine se combine aux acides pour former des sels qui ne cristallisent que très lentement et se colorent en rose à l'air.

Le *chloraurate* est jaune rougeâtre et peu soluble.

Le *chloroplatinate* se présente sous forme de poudre cristalline rouge insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Préparation. — La rubidine se forme, comme tous les alcalis de la série pyridique, dans la distillation sèche d'un grand nombre de matières organiques. On l'a aussi signalée dans la fumée de tabac.

Pour la préparer, on débarrasse les huiles provenant de la destruction pyrogénée des matières organiques, des carbures d'hydrogène, des phénols, des bases aromatiques et du pyrrol qu'elles contiennent en suivant le procédé que nous avons donné pour la picoline, et on les soumet à un très grand nombre de distillations fractionnées. On peut aussi utiliser la méthode des précipitations fractionnées par le chlorure de platine.

SABADILLINE.

Couerbe a trouvé cet alcaloïde dans les graines du *Veratrum sabadilla*. Hubschmann, A. Delondre et Weigelin ont démontré son existence et confirmé la découverte de Couerbe.

Propriétés chimiques et physiques. — La sabadilline cristallise dans la benzine; elle ne cristallise ni dans l'eau ni dans l'alcool; elle est à peu près insoluble dans l'éther, elle prend une coloration rouge lorsqu'on la dissout dans l'acide sulfurique concentré. On lui donne la formule suivante : $C^{41}H^{66}Az^{2}O^{13}$. L'ammoniaque ne la précipite pas de ses solutions; la benzine et l'alcool amylique l'enlèvent à ses solutions acides ou alcalines. La solution aqueuse de sabadilline ne produit aucune réaction avec le bichromate, le sulfocyanate, le ferrocyanure et l'iodure de potassium, pas plus qu'avec le chlorure de platine l'acide picrique ou le phosphate de sodium.

Elle s'unit aux acides et forme des sels avec eux.

Le chlorhydrate et le sulfate sont gommeux et incolores, le chloraurate est amorphe.

Extraction. — Weigelin a fait connaître le procédé suivant :

Les graines broyées sont épuisées par de l'eau acidulée d'acide sulfurique bouillante, la décoction est concentrée et additionnée d'alcool pour précipiter les parties mucilagineuses. Après vingt-quatre heures de repos, on décante, on chasse l'alcool par distillation, on filtre et on précipite la liqueur filtrée par l'ammoniaque, à l'ébullition. Il se forme un dépôt de vératrine impure; la solution ammoniacale renferme la sabatrine et la sabadilline qu'on lui enlève par agitation avec de l'alcool amylique; le résidu de la distillation de l'alcool amylique est dissous dans l'alcool, la solution est additionnée de son volume d'eau, décolorée par le charbon animal et débarrassée de l'alcool par la distillation. Finalement, on ajoute de l'ammoniaque au résidu aqueux et l'on traite par l'éther le précipité résineux qui se forme. La sabatrine se dissout dans l'éther, tandis que la sabadilline encore impure reste insoluble.

Action physiologique. — La sabadilline est dépourvue de toute propriété sternutatoire et vomitive; elle accélère les battements du cœur.

SABATRINE.

La sabatrine a pour formule $C^{51}H^{86}Az^{2}O^{17}$. Elle se comporte avec les réactifs comme la sabadilline; elle se combine comme la sabadilline avec les acides et forme des sels amorphes. On obtient facilement le chlorhydrate et le sulfate. Le chlorhydrate forme deux sels doubles avec le chlorure d'or : l'un est amorphe; l'autre, au contraire, revêt la forme cristalline.

L'action physiologique de la sabatrine est la même que celle de la sabadilline.

SALAMANDRINE.

L'existence de la salamandrine a été indiquée par Gratiolet et Cloez dès 1852. Zalesky est parvenu à l'isoler le premier en 1866.

Propriétés chimiques et physiques. — La salamandrine se présente sous la forme d'une masse amorphe soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Soumise à l'action de la chaleur, elle ne se volatilise pas.

Elle devient partiellement insoluble lorsqu'on la soumet à une dessiccation complète; le résidu, insoluble dans l'eau, se dissout dans l'alcool en donnant une liqueur fluorescente.

La réaction de la salamandrine est fortement alcaline. Cette substance neutralise les acides en donnant des sels neutres.

Sa formule a été déduite de la composition du chlorhydrate.

Elle est représentée par $C^{68}H^{60}Az^{2}O^{10}.2HCl$.

Les dissolutions de salamandrine évaporées avec le chlorure platinique laissent un résidu transparent bleu, insoluble.

Préparation. — On retire la salamandrine du liquide blanc, crémeux, alcalin et amer qui constitue la sécrétion vénéneuse de la salamandre, par le procédé suivant :

La sécrétion est étendue d'eau, chauffée à la température de l'ébullition, filtrée et additionnée d'acide phosphomolybdique. Il se forme alors un abondant précipité floconneux jaunâtre, qu'on sépare, qu'on lave et qu'on décompose par l'eau de baryte. L'excès de baryte est séparé par l'acide carbonique, et le liquide limpide évaporé dans un courant d'hydrogène. L'évaporation, commencée à feu nu, est terminée au bain-marie.

A un moment donné, il se forme de longues aiguilles qui disparaissent quand on pousse plus loin l'évaporation.

Action physiologique. — L'action physiologique de la salamandrine se confond avec celle du poison du crapaud. L'absorption de cette substance produit les mêmes effets, ce qui fait supposer que le principe actif de la sécrétion du crapaud est identique à la salamandrine. Le poison étant inoculé sous la peau de divers animaux : chat, lapin, chèvre, chien, cochon d'Inde, oiseau, grenouilles, tritons, etc., les tue rapidement, quelquefois en moins de cinq à six minutes. Les chiens meurent en une heure environ. Les animaux manifestent d'abord de la douleur et de l'agitation, puis ils éprouvent des vomissements, de la diarrhée. Ils ont des convulsions. La forme des mouvements convulsifs observés chez les animaux empoisonnés porte Vulpian à penser que ce venin agit plutôt sur les parties excitables de l'encéphale que sur la moelle épinière. Puis survient l'abolition graduelle des mouvements volontaires. Enfin, on constate l'arrêt de la respiration et des battements cardiaques.

Il est bon de noter que sous l'influence de la salamandrine les muscles volontaires sont paralysés les premiers, tandis que le cœur ne s'arrête qu'à une période avancée de l'empoisonnement. On constate aussitôt après la mort, la perte de l'irritabilité des muscles et du cœur; de plus la réaction des muscles devient acide, d'alcaline qu'elle est à l'état normal.

On ne connaît pas d'empoisonnement par la salamandrine. Toutefois, comme cet empoisonnement est possible par le contact accidentel de ce venin, nous croyons devoir conseiller les précautions suivantes à prendre : Dans le

cas où le poison aurait été introduit par une plaie, la succion et le lavage de cette plaie devraient être immédiatement employés. On administrerait les alcooliques pour favoriser l'élimination du poison qui se serait diffusé dans l'organisme. Enfin, si le poison avait été introduit par le tube digestif, on donnerait sans perdre une minute les vomitifs et les purgatifs et, de plus, après leur effet, une solution faible iodo-tannique.

SAPHORINE.

La saphorine existe dans les graines du *Saphora speciosa*, végétal originaire du Texas. Elle a été retirée par Wood. D'après ce savant, la saphorine serait liquide, soluble dans l'eau, l'éther, le chloroforme. Au contact du chlorure ferrique il se développe une couleur bleu-rouge caractéristique.

La saphorine a une réaction alcaline; elle se combine avec les acides.

Le chlorhydrate et le chloroplatinate sont des sels cristallisés.

Extraction. — On extrait la saphorine des grains du *Saphora speciosa* au moyen de l'alcool.

SAPOTINE.

La sapotine a été isolée par Bernou. Elle est contenue dans l'écorce du sapotillier (*Achras sapota,* sapotées).

Le sapotillier est un grand arbre très élégant et toujours vert des contrées intertropicales de l'Amérique. Presque toutes les parties de ce végétal sont employées : L'écorce est recommandée comme tonique et fébrifuge. Les fruits, connus sous le nom vulgaire de nèfles d'Amérique, sont rafraîchissants et très sains. La chair en est succulente, sucrée, et constitue un mets délicieux pour les habitants des Antilles et de l'Amérique méridionale. Les semences passent pour être diurétiques.

Propriétés chimiques et physiques. — La sapotine est cristallisée. Ses cristaux ont l'aspect de prismes droits à sommets biseautés ayant la diagonale pour arête. Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, insoluble dans l'eau. Elle a une réaction alcaline et s'unit aux acides pour former des sels. Son chlorhydrate qui est cristallisé a une saveur salée, légèrement amère. Sa solution donne les réactions suivantes, avec :

1° Le tannin . . . . précipité blanc.
2° L'iodure double de mercure et de potassium. — brun.
3° Le bichlorure de mercure . . . . — blanc.
4° Le bichlorure de platine . . . . — jaune.

Extraction. — La sapotine peut être extraite par deux procédés.

Premier procédé. — L'écorce de sapotillier, grossièrement pulvérisée, est mélangée à un lait de chaux. Le mélange, desséché au bain-marie, est épuisé par l'alcool à 95° c. Les liqueurs alcooliques obtenues sont acidulées légèrement par de l'acide tartrique et évaporées à une douce chaleur. Le résidu repris par de l'alcool absolu et froid est, après filtration, évaporé dans le vide. Le nouveau résidu est dissous dans une très petite quantité d'eau, on filtre et on ajoute du bicarbonate pur jusqu'à cessation d'effervescence. Le tout est agité avec environ quatre fois son volume d'éther et abandonné au repos. Quand l'éther est parfaitement éclairci, il est décanté dans une capsule de verre et abandonné à l'évaporation spontanée. Il reste un dépôt blanc en partie cristallin. Ce dépôt est additionné d'une petite quantité d'eau acidulée par l'acide sulfurique. Le liquide filtré est ensuite saturé avec un léger excès de bicarbonate de potasse et agité avec de l'éther. On filtre et on évapore pour avoir l'alcaloïde.

Deuxième procédé. — L'écorce fraîche, divisée convenablement, est bouillie à plusieurs reprises dans de l'eau aiguisée d'acide chlorhydrique. Les décoctions réunies sont filtrées et mélangées à de la chaux vive délayée dans de l'eau. Le dépôt qui se forme est recueilli sur une toile, lavé avec une petite quantité d'eau froide et desséché à une température modérée. Il est ensuite pulvérisé finement et épuisé par de l'alcool à 92° c.

Les liqueurs colorées en jaune sont acidulées par de l'acide tartrique, réunies dans une cornue et distillées au bain-marie jusqu'à siccité. Le résidu de la distillation, repris par de l'alcool absolu, est filtré et évaporé à une douce chaleur. Il est redissous dans de l'eau distillée et, après filtration, agité avec de l'éther, qui se colore fortement en brun. Ce dernier liquide évaporé laisse un dépôt abondant. On reprend par de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et on précipite par l'ammoniaque. L'alcaloïde se dépose en cristaux sur les parois du vase.

SARCINE.

La découverte de la sarcine appartient à Scherer. On la trouve dans un certain nombre de milieux animaux et végétaux. Schützenberger l'a signalée parmi les produits de la décoction aqueuse de levure de bière ; elle existe également dans le liquide provenant de l'évolution de la levure (530 grammes de substance sèche) pendant douze mois dans 9.15 litres d'eau contenant $91^{gr}5$ d'acide phosphorique en solution.

On la trouve dans le frai du saumon, dans les muscles de pigeons en état d'inanition, dans la moelle des os humains, dans les cadavres d'hommes et de chiens.

Gorup Besanez en a constaté la présence dans le sang provenant d'un cas de leucémie liénale.

Suivant Krause et Salomon, elle existe dans les produits de la putréfaction de l'albumine au commencement et à la fin de la fermentation putride, ainsi que dans les produits de l'action de l'acide chlorhydrique étendu sur l'albumine.

Kayser a trouvé la sarcine dans certains vins, et Schulze l'a rencontrée dans le jus des pommes de terre.

Elle existe dans la rate, le sérum musculaire, le foie, le cerveau, l'urine, le sang des leucémiques.

Propriétés chimiques et physiques. — La sarcine a l'aspect d'une poudre blanche confusément cristalline ; elle est soluble dans 77 parties d'eau bouillante, 300 parties d'eau froide et 900 parties d'alcool bouillant. D'après Scherer, la sarcine se dissout dans 84 à 134 parties d'eau bouillante et dans 933 à 2,905 parties d'eau froide. Elle se dissout aisément dans les bases et dans les acides dilués avec lesquels elle se combine. Fondue avec la potasse à 200°, la sarcine fournit de l'ammoniaque et de l'acide cyanhydrique; chauffée à 200° avec de l'eau, elle se dédouble en acide carbonique et formique et en ammoniaque. Sous l'influence de la chaleur, elle ne fond pas à 150°; elle se sublime à une température un peu plus élevée en se décomposant et en dégageant de l'acide cyanhydrique.

Les acides concentrés, sauf l'acide nitrique, la décomposent difficilement, même à chaud.

La solution de sarcine dans l'acide nitrique chaud laisse déposer par le refroidissement d'épais cristaux prismatiques. L'acide phosphomolybdique précipite cette solution acide et forme une poudre jaune abondante, dense, soluble dans un excès d'acide nitrique et formée de cubes microscopiques.

La sarcine s'unit aux oxydes métalliques. Les combinaisons qu'elle forme avec les oxydes de zinc, de cuivre, de mercure, d'argent, sont insolubles dans l'eau.

La solution de sarcine dans l'eau de baryte bouillante additionnée d'une solution de baryte saturée à froid laisse, par le refroidissement, déposer des cristaux incolores.

La sarcine se combine aussi à certains sels. Elle forme avec l'azotate d'argent un composé insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'acide nitrique bouillant et s'en séparant, à chaud, sous forme de tables cristallines ou de fines aiguilles microscopiques inaltérables à la lumière.

La sarcine n'est pas précipitée de ses solutions par l'acétate de plomb ammoniacal, qui ne donne avec elle qu'un trouble insignifiant.

La solution de sarcine, saturée à la température ordinaire, ne forme pas de précipité par l'acétate de cuivre, mais lorsqu'on chauffe la liqueur presque jusqu'à l'ébullition, la combinaison cuivrique s'en sépare sous forme de flocons verts amorphes. Ce précipité se dissout dans les acides acétique et chlorhydrique.

Le sublimé forme avec la sarcine un précipité floconneux soluble dans l'acide chlorhydrique.

Lorqu'on traite la sarcine par l'eau de chlore et une trace d'acide nitrique, que l'on évapore à siccité, quand le dégagement gazeux a cessé et que l'on expose le résidu sous une cloche à une atmosphère d'ammoniaque, on obtient une coloration d'un rose foncé.

La sarcine s'unit aux acides pour former des sels.

L'*azotate* est en cristaux transparents que l'eau décompose et qui deviennent opaques à l'air.

Le *chlorhydrate* et le *chloroplatinate* forment une poudre jaune cristalline.

Le *sulfate* se précipite en cristaux aiguillés lorsqu'on ajoute de l'acide sulfurique concentré à une solution alcoolique de sarcine.

Préparation.—Pour extraire la sarcine du sérum musculaire ou du bouillon, on ajoute aux eaux mères qui ont fourni la créatine et la créatinine un petit excès d'acétate de cuivre et l'on réduit aux deux tiers. Le précipité assez abondant qui se forme est lavé à l'eau bouillante, puis dissous dans l'acide chlorhydrique chaud et, enfin, décomposé à chaud par un courant d'hydrogène sulfuré. La dissolution filtrée bouillante est évaporée; elle donne, en se refroidissant, de l'hypoxanthine sous forme de grains ou d'aiguilles microscopiques. La substance encore impure est redissoute dans l'eau chaude, agitée avec de l'oxyde de plomb et filtrée. Le liquide filtré, décomposé par le gaz sulfhydrique, donne par évaporation la sarcine à peu près pure. Un autre procédé consiste à évaporer à plusieurs reprises avec de l'eau le chlorhydrate brun cristallisé, à reprendre par le même acide bouillant et, enfin, à décomposer ce sel par l'ammoniaque.

Salomon a préparé la sarcine en faisant fermenter la fébrine avec un peu de ferment pancréatique en présence d'une faible quantité d'alcali. Au bout de vingt-quatre heures, on décante le liquide, on l'acidule et on le porte à l'ébullition. Puis on filtre, on évapore et on reprend par l'alcool. Ensuite on dissout dans l'eau le résidu de la solution alcoolique et on y ajoute de l'ammoniaque, on filtre, on précipite par le nitrate d'argent et on fait recristalliser le précipité dans de l'acide nitrique chaud d'une densité de 1.1; finalement, on décompose le précipité, en présence d'eau, par l'hydrogène sulfuré et l'on évapore la solution aqueuse.

SARCOSINE.

La sarcosine a été découverte par Liebig, en 1848. Il l'a obtenue en décomposant par l'hydrate de baryum une dissolution de créatine. Elle a été étudiée par Volhardt, Schultzen, Rosengarten, Strecker, Baumann, Traube, Salkowski, Schiffer, etc. Schultzen et Volhardt l'ont préparée par synthèse.

Propriétés chimiques et physiques. — La sarcosine cristallise en prismes rhomboïdaux droits, parfaitement transparents, assez volumineux, très solubles dans l'eau, fort peu dans l'alcool, insolubles dans l'éther.

Elle conserve sa transparence jusqu'à 100°; à une température plus élevée, elle fond et se sublime sans résidu ; en exposant quelques cristaux entre deux verres de montre, vers 100°, le verre supérieur se tapisse bientôt d'un tissu de cristaux de sarcosine sublimée.

Sa dissolution aqueuse n'agit pas sur les couleurs végétales ; elle possède une saveur douceâtre, légèrement métallique. Elle est sans action sur une dissolution étendue de sublimé ou de nitrate d'argent, mais si on introduit un peu de sarcosine dans une dissolution saturée de sublimé, il se forme bientôt une combinaison double, constituée par des aiguilles fines, transparentes, qui finissent par envahir tout le liquide. Elle se combine également au chlorure de zinc.

Lorsqu'on chauffe à 100°, pendant quelques heures, une solution alcaline de sarcosine et de cyanamide, il se dépose par refroidissement des cristaux de créatinine. (Volhardt.) En opérant comme l'a fait Strecker pour préparer la glycocyamine avec le glycocolle et la cyanamine, on obtient jusqu'à 130 parties de créatine pure pour 100 parties de sarcosine.

Chauffée avec de la chaux sodée, la sarcosine dégage de la méthylamine.

Lorsqu'on dirige un courant de gaz nitreux dans une solution de sarcosine, il se forme un acide azoté, sirupeux, soluble dans l'éther et dont le sel de calcium, soluble dans l'alcool, cristallise en grandes aiguilles. (Schultzen.)

Lorsqu'on fond un mélange de sarcosine et d'acide urique, il se sépare de l'eau et il reste une masse vitreuse, qui, reprise par l'eau bouillante, donne de beaux cristaux prismatiques d'*acide sarcosinurique*.

Avec le chlorure de cyanogène dans la sarcosine en fusion, il y a également dégagement d'eau, et le produit de la réaction, soumis à des cristallisations fractionnées, donne les deux produits suivants :

1° De la méthylhydantoïne;

2° Une base très soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Purifiée par transformation en chloroplatinate et régénérée de ce sel, cette base est en lamelles hexagonales, incolores, fusibles à 143-146°, possédant

une saveur amère. Comme l'acide chlorhydrique dilué la change en sarcosine, on doit la considérer comme un *anhydride* de la sarcosine : son chloroplatinate se présente en grandes lames hexagonales d'un rouge jaunâtre, très solubles dans l'alcool et dans l'eau, très solubles dans l'éther.

En vertu de sa fonction d'alcali, la sarcosine se combine avec les acides et, comme elle joue aussi le rôle d'acide, elle forme avec les bases de véritables sels.

Le *chlorhydrate* forme une masse blanche qui est susceptible de cristalliser dans l'alcool en petites aiguilles.

Il s'obtient en évaporant une dissolution de sarcosine dans l'acide chlorhydrique.

Le *chloroplatinate* se présente sous l'aspect d'octaèdres jaunes, aplatis à pans larges superposés. On les obtient purs en enlevant l'excès de chlorure de platine au moyen d'alcool éthéré.

Lorsqu'on chauffe ce sel au bain-marie, il perd son eau de cristallisation.

Le *sulfate* cristallise en tables quadrangulaires, incolores, transparentes, douées d'un grand éclat qui rappelle celui du chlorate de potasse.

Il se dissout facilement dans l'alcool froid, facilement dans l'eau, qui l'abandonne en gros feuillets plumiformes.

Préparation. — Lorsqu'on ajoute à une dissolution de créatine, saturée et bouillante, une quantité d'hydrate de baryte cristallisé, représentant environ 10 fois le poids de la créatine, le liquide reste d'abord limpide ; à l'ébullition, il se dégage de l'ammoniaque, la liqueur se trouble et laisse déposer une poudre blanche cristalline, qui augmente tant qu'il se dégage de l'ammoniaque.

En continuant d'ajouter de la baryte et de l'eau, sans arrêter l'ébullition, on obtient, après filtration, un liquide limpide, qu'on prive de baryte par un courant d'acide carbonique, on filtre, et le liquide, évaporé en consistance sirupeuse, laisse déposer la sarcosine. (Liebig.)

Dans cette préparation, il est indispensable d'employer de la baryte pure, les impuretés qu'elle pourrait contenir étant difficiles à éliminer.

Pour avoir un produit tout à fait pur, il faut transformer la sarcosine en sulfate, amener en consistance sirupeuse et ajouter de l'alcool : le sel sirupeux se prend en une poudre cristalline, qu'on lave à l'alcool froid, avant de la dissoudre dans l'eau et de la décomposer par du carbonate de baryum pur, tant qu'il y a effervescence, et que la réaction reste acide. Il ne reste plus qu'à évaporer en consistance sirupeuse et à abandonner le tout à la cristallisation.

Synthèse. — Pour réaliser la synthèse de la sarcosine, on dissout le chlor-

acétate d'éthyle dans une solution aqueuse et concentrée de méthylamine en excès, et l'on chauffe le tout en vase clos, à 120-130°. Tout le chlore de l'acide chloracétique se transforme en chlorhydrate de méthylamine. Après avoir séparé la méthylamine libre, on ajoute de l'eau de baryte à la liqueur jaune et l'on fait bouillir, tant qu'il se dégage de la méthylamine; on précipite la baryte par l'acide sulfurique et l'on évapore la liqueur filtrée au bain-marie. Le sirop, plus ou moins coloré, se prend par le refroidissement en une masse cristalline, imprégnée d'une eau mère brune. On essore les cristaux avec du papier Joseph et on les purifie par cristallisation dans l'alcool bouillant. Pour obtenir la base libre, on décompose le chlorhydrate ainsi formé par le carbonate d'argent, on filtre, on décolore par le noir animal et l'on évapore en consistance sirupeuse. Celle-ci cristallise peu à peu et se prend en une masse cristalline de sarcosine.

Action physiologique. — Introduite dans l'organisme, la sarcosine passe en grande partie dans les urines sans éprouver d'altération. Toutefois, d'après Salkowski, une faible portion se transforme en urée. D'après Schiffer, 1/5 environ se transforme en méthylhydantoïne et quelques traces seulement passent à l'état de méthylurée.

SARRACÉNINE.

Stanislas Martin a isolé la sarracénine en 1867. Elle existe dans le *Sarracenia purpurea*. Hetet en a fait l'objet de ses études approfondies. Pour lui, les caractères de la sarracénine sont identiques à ceux de la vératrine. La cristallisation est la même en beaux prismes et en octaèdres du système orthorhombique; elle se comporte de même avec les dissolvants neutres; elle donne les mêmes réactions avec les acides et les solutions employées pour distinguer les alcaloïdes; soit, en particulier, les colorations successives avec l'acide sulfurique concentré, avec l'acide sulfo-molybdique et surtout l'acide chlorhydrique à chaud, qui produit cette belle coloration rouge violacée persistante toute spéciale à la vératrine.

La sarracénine se combine aux acides pour former des sels.

Extraction. — Hetet a suivi le procédé Stas pour la recherche et l'extraction de la sarracénine.

Stanislas Martin conseille le procédé suivant : On épuise l'extrait aqueux de la racine par de l'éther, on évapore ce liquide et l'on traite le résidu par de l'acide sulfurique étendu. On obtient ainsi le sulfate de sarracénine, qui cristallise facilement; pour en isoler l'alcaloïde, on décompose le sel par du bicarbonate de sodium, on évapore, on traite le résidu par l'alcool et l'on évapore de nouveau.

Effets thérapeutiques. — La sarracénine paraît être le principe actif du *Sarracenia purpurea* et explique les propriétés énergiques de ce végétal qui rivalise avec les colchicacées pour le traitement des affections rhumatismales et antigoutteuses. Les Indiens le considèrent comme un spécifique de la variole. Morrès, médecin du dispensaire d'Halifax, instruit de ce fait, le porta à la connaissance du public médical en 1862. Peu de temps après, le Dr Chalmers Mils introduisit ce médicament en Europe. Depuis cette époque, il a été expérimenté dans la variole par plusieurs médecins anglais. Les expériences n'ont pas donné les résultats qu'on attendait d'une substance au sujet de laquelle on n'avait pas hésité à dire : Son efficacité est tellement puissante que quelques nombreuses que soient les éruptions, si confluente que soit la maladie, rarement il en reste une trace pour attester qu'elle s'est manifestée.

SCILLAINE.

La scillaïne a été extraite de l'*Urginea scilla* par Jarmersted. C'est une poudre blanche amorphe, sans odeur. Sa saveur est amère ; peu soluble dans l'éther, le chloroforme et l'eau, elle est très soluble dans l'alcool. Elle se transforme par la chaleur en une masse résineuse qui se décompose avec la plus grande facilité; elle se dissout dans l'acide chlorhydrique concentré, auquel elle donne une belle coloration rose disparaissant par la chaleur; elle donne avec l'acide sulfurique concentré une couleur brune fluorescente passant au rouge par l'addition de bromure de potassium.

Action physiologique. — D'après les expériences faites sur les animaux, on a constaté que la scillaïne à forte dose provoque de la diarrhée et des vomissements et exerce une action toute spéciale sur le cœur. Dans une première période, on observe une élévation de la pression sanguine avec diminution de la fréquence du pouls; dans une seconde période, au contraire, il y a diminution de la pression et augmentation de la fréquence. Ses effets physiologiques étant absolument ceux de la digitale, il faudrait en conclure que l'action diurétique de la scille ne peut se produire que dans le cas où la difficulté de la diurèse est en rapport avec des troubles de la circulation; ce qui nous paraît bien en opposition avec l'expérience chimique et rend probable la découverte d'autres alcaloïdes dans la scille.

La scillaïne est toxique pour le chien et le chat à la dose de 1 à 2 milligrammes.

SCOPOLÉINE.

La scopoléine a été extraite par Langgard de la racine de belladone du Japon (*Scopolia Japonica*), plante de la famille des solanées. On la trouve

également dans le *Scopolia lucida*, qui croît dans le Népaul et sur les monts Himalaya. Elle est accompagnée d'un autre alcaloïde dont nous avons parlé plus haut, la rotoïne.

Propriétés chimiques et physiques — La scopoléine n'a été obtenue jusqu'à présent qu'à l'état amorphe; elle est peu soluble dans l'eau, mais se dissout facilement dans ce liquide acidulé par un acide.

La soude caustique, le carbonate de soude et l'ammoniaque séparent cet alcaloïde de ses dissolutions légèrement acides sous la forme d'un précipité blanc caséeux soluble dans un excès du réactif. L'iodure de potassium ioduré produit un précipité brun; l'acide phosphomolybdique, un précipité blanc. L'acide tannique précipite les solutions acides, neutres et alcalines. Le précipité est plus abondant en présence d'un excès d'acide; l'ammoniaque le redissout. Le chlorure d'or produit un précipité jaune; le bichlorure de platine ne donne de précipité blanc jaunâtre que dans les solutions concentrées. L'acide azotique concentré le dissout; la solution incolore jaunit quand on la chauffe. Avec l'acide sulfurique, la solution est incolore; chauffée, cette solution brunit et exhale une odeur de fleur, bien plus manifeste encore si l'on fait agir un mélange d'acide sulfurique et de bichromate de potassium. Mis en ébullition dans une solution d'alcali, cet alcaloïde se dédouble en une nouvelle base et en un acide que l'on peut extraire à l'aide de l'éther et obtenir à l'état de liquide huileux presque insoluble à froid. A chaud, l'eau dissout cet acide et l'abandonne en refroidissant en longues aiguilles incolores. Cet acide est volatil dans la vapeur d'eau.

Action physiologique. — L'action de la scopoléine se rattache beaucoup à celle de l'atropine, comme aussi à celle de l'hyoscyamine, de la daturine et de la duboisine.

D'après les recherches de Pierd'houy, de Milan, la scopoléine exerce une action mydriatique beaucoup plus rapide que le sulfate d'atropine et augmente davantage le diamètre de la pupille sans jamais provoquer de malaise au patient.

SÉRINE.

La sérine a été découverte et décrite par Cramer. C'est un corps qui est à la fois alcali, alcool et acide; il dérive de la glycérine ou plus directement de l'acide glycérique. Il a pour formule $C^6H^7AzO^6$.

Propriétés chimiques et physiques. — La sérine est en cristaux incolores, durs et cassants, assez volumineux, généralement réunis en croûtes cristallines ou en mamelons, appartenant au système du prisme rhomboïdal oblique.

Elle se dissout dans 32 parties d'eau à 10°, dans 24 p. 2 à 20°; elle

est insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Sa solution aqueuse est légèrement sucrée, neutre aux réactifs colorés. Chauffée graduellement, elle se boursoufle et finit par répandre une odeur de corne brûlée.

Elle se combine à la fois aux acides et aux oxydes, à la manière de l'alanine, dont elle diffère par deux équivalents d'oxygène en plus.

Bouillie avec du carbonate de baryum, elle met de l'acide carbonique en liberté, et l'on obtient une combinaison barytique qui n'a fait l'objet d'aucune recherche spéciale.

Les acides minéraux étendus dissolvent mieux la sérine que l'eau pure et les solutés sont toujours acides. Toutefois, il se forme des combinaisons qui sont cristallisables, mais qui se décomposent facilement.

L'*azotate* se dépose en aiguilles microscopiques lorsqu'on fait évaporer sa solution dans le vide en présence de la chaux et de l'acide sulfurique. On l'obtient en traitant le chlorhydrate de sérine par le nitrate d'argent.

Le *chlorhydrate* est sous forme d'aiguilles incolores, brillantes, groupées en étoiles. Il est très soluble dans l'eau, beaucoup moins dans l'alcool. Il ne paraît pas susceptible de former un chloroplatinate et l'eau lui enlève une partie de son acide.

Le *sulfate* a été obtenu par Cramer à l'état cristallisé.

Préparation. — On prépare la sérine au moyen de la matière gélatineuse retirée de la soie par une longue ébullition avec de l'eau.

On mélange une liqueur, renfermant 7 à 8 p. c. de ce produit brut, avec le quart de son volume d'acide sulfurique et l'on fait bouillir au réfrigérant ascendant pendant vingt-quatre heures. On sature par la chaux, on filtre le liquide et on l'évapore, en maintenant la neutralité. Il se sépare d'abord du sulfate de chaux et de la tyrosine, puis des mamelons cristallins de sérine; les eaux mères sirupeuses fournissent finalement de la leucine.

Pour purifier le produit ainsi obtenu, on le dissout dans 40 parties d'eau froide, on filtre, on précipite la chaux qui se trouve en dissolution par quelques gouttes de carbonate d'ammoniaque, et on évapore la liqueur filtrée, jusqu'à cristallisation. Si la sérine est encore colorée, on la redissout dans l'eau, on ajoute quelques gouttes de sous-acétate de plomb et l'on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré. Le sulfure de plomb, en se précipitant, entraîne la matière colorante.

SINAPINE.

La sinapine a été retirée des graines de moutarde blanche (*Sinapis alba*, crucifères), par Babo et Hirschbrunn. Elle existe dans les graines à l'état de sulfocyanate.

Propriétés chimiques et physiques. — La sinapine n'est connue qu'en dissolution aqueuse. Lorsqu'on veut enlever l'eau qu'elle contient, elle se dédouble avec une très grande facilité en acide sinapique et en un nouvel alcali, la sincaline.

La solution aqueuse de sinapine est d'un jaune intense ; elle jouit des propriétés suivantes : sa réaction est très alcaline, elle précipite les sels de cuivre en vert, les sels de mercure et d'argent en marron, elle forme avec les acides des sels cristallisables.

L'*azotate* cristallise en aiguilles très solubles dans l'eau.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme d'aiguilles, très fines également, fort solubles dans l'eau.

Le *chloromercurate* est en prismes fins et brillants, peu solubles dans l'eau froide, mais assez solubles dans l'eau bouillante.

On obtient ce sel par l'action du sublimé sur la solution de chlorhydrate.

Le *sulfate* revêt l'aspect de paillettes rectangulaires. Ce sel, qui possède une réaction acide, se dissout dans l'eau et l'alcool bouillant.

Le sulfocyanate est un sel en masses cristallines incolores, très volumineuses, formées de fines aiguilles peu solubles à froid dans l'eau et dans l'alcool, et facilement solubles à chaud. Quand ce sel est jaune, sa teinte disparaît complètement par addition d'une goutte d'acide.

Il fond à 130° ; à plus haute température, il se décompose, les produits résultant de l'action de la chaleur semblent être de la méthylamine et des huiles sulfurées.

Les persels de fer le rougissent ; certains chimistes admettent une variété qui ne rougit pas.

Les acides sulfurique, chlorhydrique et azotique le décomposent, ce dernier en donnant une coloration rouge.

Les alcalis caustiques le décomposent aussi ; on peut, par addition ménagée d'acide, régénérer le sel. Mais si on chauffe en présence des alcalis, on produit de l'acide sinapique.

Extraction. — Babo et Hirschbrunn ont fait connaître le procédé suivant pour l'extraction de la sinapine :

On comprime fortement la farine de moutarde jaune de façon à la débarrasser de la plus grande partie de son huile ; on l'épuise d'abord par l'alcool froid ; puis à chaud avec de l'alcool à 85°. On réunit les liqueurs alcooliques et on les distille aux trois quarts. La distillation ayant été conduite jusqu'au point voulu, ce qui est parfois difficile à faire, le résidu se divise en deux couches ; on sépare la couche liquide d'une moindre densité qui s'est rassemblée par le refroidissement. Cette couche supérieure est une huile, tandis que

la couche inférieure est une solution alcoolique de sulfocyanate de sinapine. Cette couche inférieure se solidifie quelquefois en un magma de cristaux de sulfocyanate de sinapine. On sépare cette masse cristalline, on la purifie en la comprimant, puis on redissout les cristaux à chaud dans de l'alcool à 90°, les cristaux se déposent par le refroidissement. Ils sont dissous dans l'eau bouillante, décolorés par le noir animal, et l'eau, en refroidissant, abandonne alors des cristaux jaunâtres (ou incolores en présence d'une trace d'acide) fins, aiguillés et soyeux.

Avec ces cristaux, on prépare une solution aqueuse de sinapine.

Pour arriver à ce résultat, on transformera le sulfocyanate en sulfate, et le sulfate sera décomposé par l'eau de baryte employée en quantité juste suffisante pour précipiter la totalité de l'acide sulfurique. La sinapine reste seule en solution.

SINCALINE.

La sincaline a pour formule $C^5H^{13}AzO$. Elle se forme dans le dédoublement de la sinapine sous l'influence des alcalis.

Il se produit en même temps de l'acide sinapique.

Propriétés chimiques et physiques. — La sincaline se présente sous forme d'une masse cristalline incolore ou légèrement brunâtre ; elle attire l'humidité et l'acide carbonique. Sous l'influence de la chaleur, elle ne se volatilise pas, mais se décompose en dégageant des vapeurs inflammables et possédant l'odeur de la méthylamine.

La sincaline se comporte dans un grand nombre de réactions comme la potasse caustique.

Elle précipite la plupart des oxydes métalliques de leurs solutions sans en excepter la chaux, la baryte, l'oxyde de mercure.

Elle dissout le soufre avec formation de sulfure et d'hyposulfite.

L'alumine et l'oxyde de chrome se dissolvent dans un excès de cet alcali.

La sincaline se combine avec les acides et forme des sels cristallisables, mais très déliquescents avec les acides azotique, carbonique, chlorhydrique et sulfurique.

Elle donne avec le bichlorure de platine une combinaison que l'on obtient cristallisée en prismes magnifiques de couleur orangée.

Préparation. — On obtient la sincaline en chauffant le sulfocyanate de sinapine avec de l'eau de baryte jusqu'à ce que tout l'acide sinapique soit déposé à l'état de sel de baryte ; on filtre, on acidule la liqueur avec de

l'acide sulfurique, puis on précipite l'acide sulfocyanique à l'aide d'une solution de sulfate de fer et de sulfate de cuivre. Le nouveau précipité séparé par le filtre, on ajoute un excès d'eau de baryte qui précipite l'oxyde de fer et l'oxyde de cuivre.

On sépare encore ce précipité par le filtre et l'on se débarrasse de l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique.

On évapore au bain-marie la solution filtrée et par la concentration on obtient une masse cristallisée déliquescente de carbonate de sincaline. Pour en isoler l'alcaloïde, on transforme le carbonate de sincaline en chlorhydrate, qu'on décompose ensuite par l'oxyde d'argent. On filtre et l'on évapore au bain-marie ou dans le vide.

SIPERINE.

D'après Maclagan, la siperine existe à côté de la bébirine dans l'écorce de *Nectandra Rodiei*, arbre de la Guyane anglaise.

Propriétés chimiques et physiques. — La siperine se présente après l'évaporation de sa solution alcoolique sous la forme d'une masse résineuse brun rouge foncé et transparente, qui se détache du verre en écailles.

Elle se dissout facilement dans l'alcool et dans l'éther; elle est insoluble dans l'eau.

On doit noter qu'elle est moins soluble dans l'éther que la bébirine.

Cette différence de solubilité permet la séparation des deux bases.

Elle forme avec les acides des sels qui, après l'évaporation, se présentent sous l'aspect de masses amorphes brun olive.

Préparation. — Maclagan et Tilley conseillent d'opérer comme il suit :

L'écorce est épuisée par l'eau additionnée d'un peu d'acide sulfurique; le liquide, concentré et filtré, est précipité par l'ammoniaque.

Le précipité contient de la bébirine, de la siperine et du tannin; il est recueilli, séché, puis dissous dans l'eau acidulée. On décolore par le noir: la solution, traitée de nouveau par l'ammoniaque, donne un précipité de bébirine et de siperine. On le traite par l'éther, qui dissout la bébirine sans dissoudre la siperine.

Le noir amenant une perte d'alcaloïde, il est préférable de traiter le mélange des alcaloïdes par l'hydrate d'oxyde de plomb ou l'hydrate de chaux; on dessèche le mélange au bain-marie, on en extrait les alcalis par l'alcool et on évapore la solution alcoolique. Le résidu est traité par l'éther, qui dissout la bébirine seule.

Propriétés. — On attribue à la siperine des propriétés fébrifuges.

SOLANINE.

La solanine a été découverte en 1821 par Desfosses, pharmacien à Besançon, dans les baies de la morelle, *Solanum nigrum* (solanées). Elle a été trouvée dans la douce-amère, *Solanum dulcamara* (solanées), par Legrip, dans le *Solanum verbascifolium* par Chevalier et Payen, dans le *Solanum lycopersicum* par Fodéré et Hecht, dans les fruits du *Solanum ferox* par Pelletier et dans les germes encore courts de vieilles pommes de terre par Otto.

Elle existe encore, d'après Haaf, dans les jeunes pommes de terre.

La solanine a été représentée par différentes formules : Gmelin niait l'existence de l'azote dans la solanine ; pour lui, l'azote était dû à des impuretés. Delffs lui donnait la formule $C^{40}H^{32}O^{14}$ et admettait que ce corps, se dédoublant, donnait du glucose sans fixation d'eau.

Kletzinsky la représente par $C^{42}H^{55}AzO^{14}$, tandis que C. Zwenger et A. Kind expriment la composition de la solanine par $C^{86}H^{70}AzO^{32}$, formule qui doit être forcément ou $C^{86}H^{69}AzO^{32}$ ou bien $C^{86}H^{71}AzO^{32}$. Hilger a proposé la formule $C^{42}H^{87}AzO^{15}$.

La solanine est dédoublée à chaud par les acides sulfurique et chlorhydrique étendus en glucose et en une autre base, la solanidine.

La solanine, en présence des acides concentrés et froids, fournit aussi du sucre, mais au lieu de solanidine, deux autres bases moins connues, qui du reste prennent aussi naissance par action des acides concentrés sur la solanidine.

La solanine est donc un glucoside : c'est un alcaloïde à fonction complexe.

Propriétés chimiques et physiques. — La solanine est un corps solide se présentant en cristaux formés de prismes fins et soyeux, revêtant sous le microscope l'aspect de prismes rectangulaires droits lorsqu'on l'obtient de sa solution alcoolique chaude; mais si on la précipite de ses sels par un alcali minéral, elle forme des flocons gélatineux se prenant en masse cornée par la dessiccation.

Dans cet état, la solanine est hydratée; vue au microscope, elle paraît composée de fines aiguilles.

Elle se dissout facilement dans l'alcool chaud, mais elle est à peu près insoluble dans l'eau, l'alcool froid, les huiles et l'éther.

Elle est inodore lorsqu'elle est sèche ; mais en s'hydratant, elle dégage une odeur qui est la même que celle que l'on constate pendant la cuisson des pommes de terre.

Sa saveur est âcre, amère et nauseuse; elle laisse dans le pharynx un sentiment d'âcreté persistante.

Soumise à l'action de la chaleur, elle fond à 235-240°. A une température plus élevée, elle se décompose, elle répand une odeur de caramel et donne un sublimé de solanidine. Par la distillation sèche, elle donne une masse épaisse acide qui, indépendamment de produits aromatiques, tient en suspension de la solanidine.

Lorsqu'on la chauffe avec de la potasse caustique, elle n'éprouve aucune modification. Elle réduit à l'ébullition le chlorure et le nitrate d'argent, mais elle ne précipite pas une solution alcaline d'oxyde cuivrique.

A froid, l'acide azotique concentré dissout la solanine en formant une liqueur incolore; mais, au bout de peu de temps, la solution prend une coloration pourpre magnifique qui disparaît bientôt.

Sous l'influence de l'acide chlorhydrique concentré, la solanine jaunit.

L'acide sulfurique concentré lui communique une couleur orangée; cette teinte passe peu à peu au violet foncé et au brun.

La solanine possède une réaction alcaline extrêmement faible.

Elle colore à peine en bleu la teinture de tournesol rougie par les acides.

Elle forme avec les acides des sels neutres ou acides, le plus souvent amorphes; ils possèdent une saveur amère et brûlante. Ils sont facilement solubles dans l'alcool et dans l'eau; mais une grande quantité d'eau les décompose, surtout quand on les chauffe. La solanine se sépare alors sous forme d'un précipité blanc floconneux. Le sulfate de solanine est très stable, il n'est point décomposé par l'eau, même en chauffant.

Le *chlorhydrate* forme un corps gélatineux fort soluble; il s'obtient en dissolvant la solanine dans l'alcool additionné d'acide chlorhydrique et en précipitant la solution alcoolique par l'éther.

Le *chloroplatinate* constitue un précipité jaune floconneux, insoluble dans l'éther. Il s'obtient en ajoutant une solution de tétrachlorure de platine au chlorhydrate de solanine.

L'*oxalate* a l'aspect de croûtes cristallines.

Le *phosphate* se présente sous la forme d'une poudre blanche et cristalline.

Le *sulfate acide* est un sel blanc amorphe et très amer.

Le *sulfate neutre* se présente après l'évaporation de sa solution dans le vide sous la forme d'une masse incolore transparente, gommeuse.

On a obtenu d'autres combinaisons de la solanine avec les acides.

On connaît l'azotate, le citrate, le formiate, le malate, le tartrate, le chromate. Tous ces sels sont incristallisables, excepté le chromate, qui forme des aiguilles jaune foncé.

Extraction. — Pour extraire la solanine, on suit soit le procédé Reuling, soit celui d'Otto.

Procédé Reuling. — Pour retirer la solanine des germes de pommes de terre, on opère de la façon suivante : On fait macérer les germes de pommes de terre dans de l'eau légèrement acidulée par l'acide sulfurique, puis on décompose à chaud par l'ammoniaque le liquide rapidement filtré. La solanine précipite rapidement en entraînant une certaine quantité de phosphate de chaux. Au bout d'un certain temps, on filtre pour séparer le précipité, on le dessèche complètement et on le fait bouillir plusieurs fois avec de l'alcool. Par le refroidissement des solutions alcooliques filtrées bouillantes, la solanine se sépare en presque totalité. Elle n'est point encore absolument pure ; on la fait recristalliser trois ou quatre fois dans l'alcool.

Pour obtenir la solanine qui reste dans les eaux mères alcooliques, on évapore à sec : on obtient ainsi une masse cornée qu'il suffit de dissoudre dans un acide, de précipiter par la chaux et de reprendre par l'alcool.

Procédé Otto. — On peut aussi traiter les germes par l'acide sulfurique étendu, puis précipiter les matières colorantes et gommeuses, ainsi que les acides sulfurique et phosphorique en solution, par l'acétate de plomb ; la liqueur est ensuite saturée par un lait de chaux, et le précipité séché est repris par l'alcool bouillant à 80° ; la solanine dépose peu à peu, et on la purifie par recristallisation.

Action physiologique. — Plusieurs savants ont étudié l'action physiologique de la solanine.

D'après les expériences de Desfosses, la solanine produit chez les chiens et les chats, à la dose de 2, 4 et 8 grains, de violents vomissements bientôt suivis de somnolence. Desfosses a pris lui-même un quart de grain d'acétate de solanine et en a éprouvé de fortes nausées.

Le Dr Otto a observé, parmi les effets les plus remarquables de cette substance, une paralysie des muscles lombaires chez les animaux auxquels il l'avait administrée. Un grain de sulfate de solanine était suffisant pour tuer un lapin en six heures.

Les expériences de Magendie ont prouvé aussi que la solanine produit une salivation abondante, des vomissements violents et ensuite de la somnolence et de l'assoupissement.

Le Dr Fras, qui a fait beaucoup d'expériences avec la solanine, n'a pas observé la paralysie des muscles lombaires. Administrée à plusieurs animaux, il lui a vu produire les symptômes suivants : perte d'appétit, vomissements, quelquefois diarrhée, excitation de la circulation, dilatation des pupilles et, à plus forte dose, abattement, apathie, faiblesse de mouvement et quelquefois des convulsions. Injectée dans la veine jugulaire, la solanine

a accéléré la circulation, produit de la difficulté dans la respiration, des convulsions, des spasmes tétaniques et la mort.

D'après le Dr Clarus, de Leipzig, la solanine exerce une action paralysante sur la moelle allongée et une action excitante sur les nerfs. Elle détermine la mort en produisant la paralysie de l'appareil musculaire de la respiration par une action analogue à celle de la conicine et de la nicotine.

Le Dr Geneuil a étudié les principaux organes et systèmes sur lesquels se porte de préférence l'action de la solanine. Laissons-lui la parole :

Mode d'action sur le système nerveux. — Le bulbe et la moelle épinière sont plus sensibles à l'action de la solanine que le cerveau. Néanmoins, à partir de 15 centigrammes, la substance corticale de ce dernier organe peut être influencée. Certaines personnes éprouvent des vertiges, de la pesanteur de tête, des sifflements dans les oreilles. D'autres sont envahies par le sommeil.

A dose toxique, violente céphalalgie, délire, face congestionnée, somnolence, assoupissement.

La solanine produit dans le bulbe, la moelle et les cordons nerveux une stupéfaction, un narcotisme qui donne lieu à de l'analgésie dans les extrémités terminales des nerfs sensitifs, et dans les nerfs moteurs, de la parésie.

Avec des doses toxiques, paralysie du bulbe et de la moelle, et, comme conséquence, paralysie des extrémités terminales des nerfs moteurs, principalement dans les membres postérieurs chez les animaux soumis à l'expérimentation.

Enfin, avec des quantités encore plus fortes, le pouvoir excito-moteur de la moelle s'exalte et l'on voit apparaître des convulsions et des raideurs tétaniques.

Organes respiratoires. — La solanine rend la respiration plus libre, les inspirations moins nombreuses ; elle fait cesser la dyspnée. Ceci est dû à deux causes : en premier lieu, à l'anesthésie des extrémités terminales du plexus pulmonaire, par conséquent à l'atténuation de la sensibilité de la muqueuse bronchique ; en second lieu, à l'amoindrissement de l'excitabilité du bulbe et du pneumo-gastrique à son origine. Avec une dose toxique, paralysie du bulbe, et, par suite, précipitation des mouvements respiratoires, embarras, et finalement arrêt.

La solanine favorise l'expulsion des mucosités contenues dans les bronches.

Organes circulatoires. — A doses thérapeutiques, les malades éprouvent plus ou moins, suivant leur susceptibilité, des phénomènes dus à l'action locale : amertume dans la bouche, sensation de brûlure ou de sécheresse au pharynx et au creux épigastrique, perte d'appétit, de la chaleur et de la

pesanteur dans l'estomac, parfois des nausées et des vomissements. Aussitôt l'absorption du médicament, on observe, comme effet général, des besoins d'aller à la garde-robe, ne se traduisant par rien ou par quelques selles.

Bien loin de constiper, la solanine est plutôt laxative; ce n'est pas en excitant la moelle, mais en facilitant les décharges à la façon de l'atropine qu'elle produit cette action sur l'intestin.

Enfin survient une diminution de sensibilité dans les extrémités terminales du pneumo-gastrique stomacal, qui est utilisée avantageusement dans les crises gastralgiques.

A doses toxiques, vomissements violents, coliques, efforts inutiles de défécation.

Appareil urinaire. — Clarus prétend que la solanine amène une forte congestion du côté des reins et quelquefois une augmentation dans la sécrétion de l'urine qui s'accompagne toujours de l'apparition d'albumine. Geneuil n'a jamais observé de congestion ou d'albumine.

Appareil cutané. — Les terminaisons nerveuses de la peau sont anesthésiées. Contrairement à ce qu'émettait Clarus dans son mémoire, la sueur n'est pas plus abondante, excepté aux doses toxiques, où elle est augmentée.

Action locale. — Sur le derme dénudé et les muqueuses, la solanine donne, pendant l'espace de deux à trois heures, la sensation de picotement ou de brûlure, suivie quelquefois d'engourdissement; mais l'action topique anesthésique est nulle. Si l'anesthésie se manifeste, ce n'est que par absorption de la substance médicamenteuse.

Action sur la pupille. — Nous n'avons pas trouvé de dilatation de la pupille. Vulpian non plus ne l'a pas constatée. On l'a observée seulement chez des enfants qui avaient été empoisonnés par la morelle.

Le Dr Gaignard, sur le conseil et sous la direction du Dr Dujardin-Beaumetz, a repris l'étude physiologique de la solanine.

Voici les résultats de ses recherches :

Sur le dos d'une grenouille, il injecte une solution contenant 2 1/2 centigrammes de solanine. Après vingt minutes, la grenouille présente un peu de stupeur; après trente minutes, la stupeur augmente et il existe un retard très marqué de la sensibilité; enfin, après quarante minutes, la sensibilité est de plus en plus émoussée; il existe une parésie manifeste des membres postérieurs. Quatre heures après l'injection, la grenouille est morte.

Dans une seconde expérience, il injecte 5 centigrammes de solanine. Les phénomènes précédemment observés se reproduisent beaucoup plus rapidement. Un quart d'heure après l'injection, on constate une perte totale de la sensibilité dans les membres postérieurs, avec paralysie. Après une demi-

heure, la grenouille est inerte et reste aplatie sur la table. La respiration et les battements du cœur sont très affaiblis. La mort arrive au bout d'une heure. Ces expériences répétées sur plusieurs grenouilles donnent toujours la même succession de phénomènes.

Chez le lapin dans l'estomac duquel on ingère 20 centigrammes de solanine, on observe une grande dyspnée durant quinze minutes environ, ainsi qu'une respiration irrégulière. Une heure après l'injection, la respiration est normale, mais l'animal est indifférent au bruit qui se fait autour de lui. De temps à autre se manifestent des contractions diaphragmatiques. Une heure et demie après l'injection de la solanine, la température rectale a baissé d'un degré. L'animal ne présente pas de paralysie : la sensibilité est intacte. Le lendemain, l'animal semble bien portant.

Lorsqu'on administre à un lapin une dose massive de 80 centigrammes de solanine, il survient une très grande dyspnée durant quarante minutes. Une heure après l'injection, quelques contractions abdominales apparaissent comme si l'animal faisait des efforts pour vomir. Deux minutes plus tard, le lapin présente une grande agitation et semble inquiet.

Cet état d'inquiétude dure une minute environ, puis surviennent dans les membres quelques contractions rapides auxquelles succèdent des convulsions cloniques qui agitent tout le corps. L'animal incline la tête et présente une paralysie complète des membres postérieurs; en même temps se produit une dilatation pupillaire énorme. Cette crise dure deux ou trois minutes, puis la respiration s'arrête ainsi que le cœur.

Les éléments sur lesquels agit la solanine sont, d'après le Dr Gaignard : le bulbe, la moelle, les cordons nerveux et le cerveau. En effet, elle donne lieu à de l'analgésie dans les extrémités terminales des nerfs sensitifs, de la parésie dans les nerfs moteurs, principalement dans les membres postérieurs. Enfin, avec des quantités encore plus fortes, le pouvoir excito-moteur de la moelle s'exalte, et l'on voit apparaître des convulsions et des raideurs tétaniques.

A dose physiologique, la solanine n'agit pas sur la respiration. A dose toxique, elle ne produit la diminution de la respiration qu'à la seconde période, c'est-à-dire à la phase ultime de l'intoxication. Aux doses médicales, le pouls n'est pas influencé; aux doses toxiques, il existe un affaiblissement très marqué des contractions cardiaques.

Ingérée dans l'estomac, elle produit parfois de légères coliques, quelques sujets éprouvent un peu d'amertume de la bouche, de la sécheresse du pharynx et quelques nausées.

Jules Clarus prétend qu'elle amène une forte congestion rénale avec pro-

duction d'albumine. Geneuil a trouvé une fois de l'albumine dans les urines.

Effets thérapeutiques. — L'usage de la solanine a été préconisé dans le traitement d'un grand nombre de maladies. On lui attribue une action thérapeutique sur les spasmes et les états d'irritation des organes respiratoires dans la toux spasmodique simple, la coqueluche et l'asthme spasmodique. On la conseille contre la goutte, le rhumatisme, certaines maladies chroniques de la peau. Le Dr Geneuil l'a préconisée au lieu et place de la morphine dans toutes les maladies où il est nécessaire de combattre l'excitation, le spasme et la douleur; il l'a particulièrement expérimentée dans la sciatique, les névralgies rhumatismales, faciales, les maladies nerveuses où règne l'élément spasmodique, les gastralgies, les différentes formes de rhumatisme musculaire et articulaire, et avoue avoir obtenu des résultats extrêmement remarquables. Laissons-lui la parole :

Asthme. — 20 à 30 centigrammes par jour sont nécessaires dans les fortes attaques : l'oppression cesse, les bronches se désobstruent.

Asthme cardiaque. — Dans deux cas, 15 à 25 centigrammes ont influencé en bien la dyspnée. Pour le premier, la lésion étant très avancée, le pouls augmenta de 20 pulsations et resta stationnaire pour le second.

Bronchite. — La solanine calme la toux en diminuant la sensibilité des extrémités terminales du plexus pulmonaire; elle facilite l'expectoration par son élimination à travers les bronches; elle fluidifie les mucosités bronchiques. Ce médicament est donc un véritable expectorant.

Cystite. — Un vieillard prostatique, âgé de soixante-dix ans, a vu les sensations de brûlure qui accompagnaient la miction s'effacer par les pilules de solanine (15 à 20 centigrammes dans la journée).

Emphysème. — La solanine calme la dyspnée des emphysémateux. Ils respirent plus librement quand ils montent un escalier.

Maladies de l'estomac. — Aux dyspeptiques qui présentent des symptômes gastralgiques avec ou sans vomissements après les repas, une pilule de 2 à 3 centigrammes une demi-heure avant de manger supprime la douleur et fait supporter les aliments. Même dans la gastrite, quand les malades rejettent leur lait, la solanine donnée une heure ou une demi-heure auparavant leur permet de tolérer ce liquide; cependant, si la muqueuse est très enflammée, les injections hypodermiques de 2 à 5 centigrammes sont préférables; il en est de même dans les grandes crises gastralgiques. La solanine agit ici en anesthésiant les terminaisons nerveuses du pneumo-gastrique. Je suis même, dit le Dr Geneuil, parvenu de cette façon à calmer les souffrances des malades dans les lésions cancéreuses du pylore. C'est pourquoi je ne saurais trop inviter mes confrères à s'engager dans cette voie qui m'a si bien réussi.

Maladies nerveuses. — En vertu de son influence anesthésique sur les terminaisons nerveuses et de l'engourdissement qu'elle opère dans la moelle épinière, la solanine est un précieux sédatif du système nerveux, un antispasmodique véritable que nous avons été heureux d'avoir à notre disposition dans le traitement d'hyperesthésies et de contractions hystériques. Les névropathes se sentiront soulagés de leur tension nerveuse par ce médicament, ainsi que nous l'avons constaté pour deux névropathes très surexcités, dont l'un dyspeptique et l'autre saturnin.

Une femme, atteinte de myélite, se plaignait d'élancements atroces à la région sacrée qui l'empêchaient de dormir depuis plusieurs semaines. Dès le premier jour, une injection de chlorhydrate de solanine à 3 centigrammes a supprimé la douleur et ramené le sommeil. A peine huit jours écoulés, elle pouvait dormir sans avoir recours au médicament.

Névralgie faciale. — Premier cas : A l'intérieur, 20 centigrammes le premier jour en trois fois, le matin, à midi et le soir; le deuxième jour, 30 centigrammes. Guérison.

Deuxième cas : Premier jour, 20 centigrammes; deuxième jour, 30 centigrammes ; troisième jour, 30 centigrammes. Guérison.

Névralgies intercostales. — Quatre cas : deux guérisons par les pilules de solanine (20 à 30 centigrammes). Pour les deux autres cas, effet nul avec les pilules, succès grâce aux injections de chlorhydrate de solanine (3 à 5 centigrammes par seringue, deux fois par jour).

Névralgies rhumatismales. — Les névralgies d'origine rhumatismale, dit Vulpian, sont assez réfractaires à l'action du salicylate de soude. Dans une névralgie radiale, la solanine à l'intérieur n'a été de nul secours, mais les injections hypodermiques de chlorhydrate de solanine de 3 à 5 centigrammes, deux ou trois fois par jour, ont enrayé complètement les accès.

« Un homme de cinquante ans, atteint d'une névralgie du nerf circonflexe, dont le maximum d'intensité avait lieu la nuit, a été guéri après avoir pris de la solanine en pilules de la façon suivante :

« Premier jour, 20 centigrammes; deuxième jour, 30 centigrammes; troisième et quatrième jours, 40 centigrammes, sans avoir éprouvé autre chose qu'un peu de vertige, de céphalalgie et de perte d'appétit.

« *Névrite.* — Après amputation des doigts de la main, un cas : amélioration des douleurs avec 15, 25 et 30 centigrammes de solanine.

« *Prurigo et prurit.* — Un cas de *prurigo ferox* qui ne laissait aucun repos a été traité et guéri par la solanine (20 centigrammes le premier jour, 30 centigrammes le second jour, 40 centigrammes le troisième jour). Dans deux autres cas, mais moins accentués, 15 à 20 centigrammes pendant trois

jours ont suffi pour amener une guérison complète. Un malade, porteur de cette forme de prurit que M. Besnier range dans le rhumatisme vague, était tourmenté de démangeaisons qui rendaient impossible le moindre sommeil et accusait en même temps de légères douleurs dans les épaules et dans le genou. J'ordonnai 10 centigrammes de solanine dans la journée; la nuit suivante se passa dans un sommeil profond, sans picotements et sans douleurs. Du reste, avant d'employer la solanine, j'ai souvent conseillé l'extrait alcoolique de douce-amère (1 à 3 grammes) dans le prurit, et les sujets s'en sont toujours bien trouvés. Même résultat avec la solanine dans deux autres cas de prurit produits, l'un par la constipation et l'autre par de la dyspepsie. J'ai également rendu grand service à un vieillard dont l'eczéma du cou était compliqué de démangeaisons insupportables.

Rhumatisme articulaire. — Arthrite rhumatismale subaiguë du genou avec gonflement de la jambe : 20 centigrammes de solanine par jour ; guérison rapide.

Rhumatisme musculaire. — Deux cas de guérison, l'un avec des pilules (30 centigrammes en deux jours), l'autre avec deux injections de chlorhydrate de solanine de 3 centigrammes dans la journée.

Sciatique. — Tous les médecins ont la triste expérience de cette maladie longue et difficilement curable. Deux sciatiques de ma clientèle datant, l'un de dix, l'autre de vingt ans. Au premier, les accès surviennent deux fois l'an, au second, tantôt tous les ans, tantôt tous les deux ans, d'une durée pour chacun de cinq à six semaines. Ces malades furent guéris en deux jours après avoir pris, l'un 15 centigrammes de solanine par jour, l'autre 20 centigrammes. Chez un robuste campagnard, il fallut aller jusqu'à 30 centigrammes dès le deuxième jour, et il n'y eut aucune amélioration. Je fis alors appliquer un vésicatoire et sur le derme dénudé, 5 centigrammes de solanine, matin et soir. Par le contact du médicament, le malade ressentit, durant environ deux à trois heures, une assez forte sensation de brûlure qui fit place ensuite à un soulagement très marqué. Au bout de trois jours de ce traitement externe, il était guéri. Un jeune homme atteint d'une sciatique très violente prend, le premier jour, 20 centigrammes de solanine en trois fois, le deuxième jour, 30 centigrammes, le troisième jour, 40 centigrammes sans aucun soulagement, se plaignant seulement de vertiges, de sifflements dans les oreilles et d'un peu de diarrhée. Le lendemain matin, je pratiquai une injection de 5 centigrammes de chlorhydrate de solanine, un peu de mieux se produit ; à midi, deuxième injection de 5 centigrammes ; le soir, à six heures, troisième injection. Le malade, qui ne pouvait auparavant exécuter le moindre mouvement, se lève tout joyeux deux jours après et se promène dans la chambre. Le jour suivant, il n'accusait aucune douleur.

Un homme de septante ans : guérison au bout de trois jours; 20 centigrammes de solanine par jour.

Une femme de trente ans : résultat heureux en quatre jours en allant progressivement de 15 à 30 centigrammes.

Un homme de cinquante ans : premier jour, 20 centigrammes; deuxième jour, 30 centigrammes; troisième jour, 40 centigrammes; quatrième jour, 50 centigrammes, guérison. A la dose de 50 centigrammes, quelques vomissements sont survenus.

Tic douloureux de la face. — Un cas datant de quatre ans. Disparition des accès au bout de vingt-quatre heures avec 30 centigrammes. Toutes les fois que les crises reviennent, même succès.

Les succès annoncés par Geneuil ont forcément attiré l'attention des praticiens sur les propriétés de la solanine. De nouvelles expériences ont été entreprises; malheureusement, elles ont détruit en grande partie les espérances qu'on avait fondées sur cet agent.

Les observations recueillies dans le service du Dr Dujardin-Beaumetz par le Dr Gaignard, que nous rapportons ci-dessous, sont loin des résultats obtenus par le Dr Geneuil.

Le premier malade que le Dr Dujardin-Beaumetz soumit au traitement avait une sciatique datant de six mois. Une demi-seringue de vaseline liquide contenant en suspension 2 1/2 centigrammes de solanine fut injectée dans la région fessière : des phénomènes inflammatoires survenus aussitôt empêchèrent de pratiquer de nouvelles injections.

Pendant sept jours consécutifs, le malade prit en pilules une dose quotidienne de solanine variant de 30 à 40 centigrammes, et trois fois seulement survint une légère amélioration. Après avoir pris 2gr40 de solanine pendant sept jours, le malade ne fut pas guéri.

Le second malade souffrait depuis quinze jours d'une sciatique diabétique. Il prit pendant sept jours 2 pilules de solanine de 20 centigrammes sans éprouver le moindre soulagement.

Chez le troisième malade, les douleurs rhumatismales de l'épaule et du genou étaient si vives que le plus petit mouvement lui arrachait des cris. Pendant sept jours, ce malade prit 2gr60 de solanine. La dose quotidienne était de 40 centigrammes. Malgré la dose élevée, le soulagement fut si peu marqué, qu'on ne saurait attribuer le résultat à la solanine. La légère sédation obtenue fut plutôt le fait de l'immobilisation et des révulsifs appliqués sur les articulations.

La quatrième malade était atteinte de rhumatisme articulaire subaigu des articulations tibio-tarsiennes. La masse musculaire du mollet de la jambe

gauche était également douloureuse à la pression. La malade ne retira aucun bénéfice de la solanine, qu'elle prit à la dose de 40 centigrammes pendant quatre jours.

La cinquième malade était atteinte de douleurs rhumatismales dans les membres inférieurs, principalement dans les articulations coxo-fémorales. Elle prit 40 centigrammes de solanine pendant trois jours sans obtenir d'amélioration.

Le sixième malade était entré dans le service au quinzième jour d'une attaque de rhumatisme polyarticulaire aigu. Après quatre jours de traitement, il était complètement guéri. Faut-il mettre ce résultat à l'actif de la solanine? Le malade étant entré le quinzième jour de son attaque, il est bien légitime de penser que la défervescence et la sédation ont pu se produire tout naturellement, puisque, dans les formes ordinaires du rhumatisme articulaire aigu, la durée de cette affection est de deux à trois septenaires.

Le septième malade était un homme âgé de cinquante ans, qui avait fait des excès alcooliques. Depuis deux ans, il souffrait de l'estomac, les douleurs augmentaient beaucoup depuis un mois et étaient accompagnées de vomissements alimentaires ; l'appétit était conservé et il n'existait pas de dégoût pour la viande. Depuis quinze jours, le lait lui-même était vomi, et l'amaigrissement était très sensible. La région épigastrique était douloureuse au toucher, sans qu'il fût possible de constater ni induration, ni résistance.

Vu l'âge du malade et l'absence de signes positifs, le diagnostic resta indécis entre carcinome du pylore et gastrite alcoolique. Le malade prit 40 centigrammes de solanine pendant cinq jours et ne ressentit aucune amélioration, ou elle fut si peu appréciable, qu'en pareil cas l'usage de la solanine ne pourrait être conseillé.

Le huitième malade était également un alcoolique, mais qui n'avait pas de vomissements ; il ne se plaignait que de crampes douloureuses de l'estomac. Les trois premiers jours, il prit une dose de solanine variant de 20 à 30 centigrammes par jour et fut soulagé. Le quatrième jour, 1 pilule de *mica panis* fut substituée à la solanine. Les crampes d'estomac disparurent comme par enchantement. Le cinquième jour, une nouvelle pilule de *mica panis* amena encore une amélioration sensible. Enfin, le sixième jour, le malade prit 3 pilules de solanine et ne put dire si ces dernières lui produisaient plus de soulagement que celles qui avaient été données la veille et l'avant-veille. La cause semblant jugée, les pilules furent supprimées.

Le neuvième sujet, malade depuis plusieurs mois, était atteint d'angine de poitrine. Actuellement, ses crises avaient diminué de fréquence, mais le malade éprouvait à l'angle de l'omoplate une douleur continue qui,

au moindre effort, s'irradiait dans le bras et à la région précordiale.

Au cœur, on ne constatait aucun bruit anormal ; il n'existait pas de signes d'aortite chronique. Pendant cinq jours, ce malade prit une dose de solanine variant de 20 à 30 centigrammes sans éprouver le moindre changement.

Après de semblables résultats, il n'est pas possible de ranger la solanine au nombre des meilleurs analgésiques que la thérapeutique possède.

Son prix élevé, son inégalité d'action et les fortes doses qu'il faut prescrire sont des obstacles sérieux à la propagation de son emploi.

Modes d'emploi, doses, formules. — Les auteurs ont préconisé plusieurs méthodes pour introduire la solanine dans l'organisme : injections hypodermiques, application de la substance sur le derme dénudé, forme pilulaire, cachets médicamenteux, solution, sirop, etc.

La méthode hypodermique ne convient pas. On a proposé de la rejeter par suite de la difficulté d'obtenir des sels solubles de solanine. Cette substance, qui est insoluble dans l'éther, l'alcool, les huiles, ne se dissout dans l'eau qu'à la faveur des acides. Les solutions acides qu'on obtient produisent des eschares profondes. L'observation suivante a été relevée dans le service du Dr Dujardin-Beaumetz :

Un malade atteint de sciatique reçut dans la région fessière une injection d'une demi-seringue de vaseline liquide, contenant 2 1/2 centigrammes de solanine. Une heure après l'injection, le malade ressentait déjà de vives souffrances, et le soir, les douleurs étaient telles qu'il fallait appliquer des cataplasmes. Le lendemain, la région était encore très douloureuse, et au lieu de la piqûre existait un noyau d'indurations, la peau était rouge et chaude. Cet état inflammatoire ne cessa qu'après plusieurs jours de souffrances.

Quant à l'emploi de la solanine sur le derme dénudé au préalable par un vésicatoire, il n'y a pas d'inconvénient local à y recourir. Toutefois, sous cette forme, l'absorption de la solanine se fait très lentement, comme le démontre le fait suivant :

On a vu pendant quinze jours une grenouille, qui avait reçu sous la peau gros comme un haricot de solanine diluée dans un peu d'eau, ne présenter aucun des phénomèmes toxiques habituels.

L'ingestion par le tube digestif doit être préférée. L'absorption se fait rapidement.

La solanine peut être employée à la dose de 30 à 40 centigrammes par jour.

Geneuil ordonne d'emblée 20 centigrammes : 6 centigrammes le matin, à sept heures ; 6 centigrammes à midi et 8 centigrammes le soir, à six heures. Puis, s'il y a nécessité, progressivement il arrive, dans l'espace de trois ou quatre jours, jusqu'à 40 et 50 centigrammes par jour.

Dujardin-Beaumetz a donné d'emblée la solanine à la dose de 40 centigrammes dès le premier jour, à prendre au moment des repas.

Cachets.

Solanine	1 gramme.
Sucre.	1 —

Diviser en 10 cachets médicamenteux.

Pilules.

Solanine	2 grammes.
Extrait de gentiane	1 gramme.
Poudre de réglisse.	Q. s.

Faire 20 pilules semblables.

Sirop.

Solanine	2 grammes.
Acide chlorhydrique	10 gouttes.
Sirop simple.	150 grammes.
Essence de menthe	1 goutte.

A prendre 15 grammes contenant 20 centigrammes.

Solution.

Eau	18 grammes.
Acide chlorhydrique	2 gouttes.
Solanine	2 grammes.

Chaque gramme contient 10 centigrammes.

Solution.

Vaseline liquide	9 grammes.
Solanine	1 gramme.

Chaque gramme contient 10 centigrammes.

Effets toxiques. — La solanine, comme on la déjà vu, est une substance toxique. Prise à dose exagérée, elle détermine l'insomnie, la soif vive, le mal de tête et l'agitation, symptômes auxquels succèdent bientôt la congestion de la face et les vertiges; puis des douleurs d'entrailles accompagnées d'épreintes suivies de nausées et de vomissements. Les pupilles se dilatent, le corps se couvre de sueurs abondantes, la soif devient inextinguible, le pouls,

petit en même temps qu'il augmente de fréquence. L'anxiété est alors à son comble, le corps tremble, la langue ne peut plus articuler librement les sons, la respiration s'embarrasse, et tous ces symptômes s'accentuent jusqu'à ce que la mort précédée de délire, de convulsions et de raideur tétanique, vienne mettre un terme à cet affreux état.

Les médecins trouveront dans les observations que nous rapportons ci-dessous la marche des divers symptômes qui se succèdent dans un empoisonnement par la solanine, ainsi que les divers accidents qui en sont la conséquence.

Première observation. — Le 25 août 1838, trois enfants d'un village près de Nantes sortirent pour se livrer à leurs jeux. Le soir, en rentrant, ils demandèrent de l'eau pour apaiser leur soif et se couchèrent sans vouloir souper. Au milieu de la nuit, l'aîné, qui s'était plaint la veille d'un léger mal de tête, s'éveilla en poussant des gémissements avec violente céphalalgie, vertiges, nausées, coliques, efforts inutiles pour aller à la selle. Bientôt il eut des vomissements copieux de matières glaireuses, puis d'un liquide épais, de couleur vert noirâtre. Les pupilles étaient extrêmement dilatées : il distinguait à peine les objets environnants. Face vultueuse, sueurs abondantes sur tout le corps, soif inextinguible. La parole cessa d'être libre, la respiration devint stertoreuse ; il survint des convulsions et des roideurs tétaniques générales, et le malade expira à deux heures du matin, avant qu'on eût pu le secourir.

Pendant que cet enfant succombait, son frère, âgé de cinq ans, éprouvait des vertiges, des nausées, des coliques, des vomissements de matières alimentaires d'abord, puis vert noirâtre. Le lendemain, à huit heures du matin, les Drs Dufellay et Morisson furent appelés. Le malade, couché sur le dos, était dans un état de prostration interrompu de temps à autre par des mouvements convulsifs ; face gonflée, vultueuse ; pupilles alternativement dilatées et rétrécies ; peau brûlante et couverte de sueur ; pouls fréquent, un peu irrégulier : soif très vive, mais les boissons n'étaient pas plus tôt avalées que vomies. Le soir, accidents plus graves ; coma plus profond. Le lendemain, 29, le coma, l'agitation convulsive et les cris plaintifs continuent.

La sœur de ces deux enfants était prise, en même temps, de symptômes semblables. Ce fut alors que, frappés de la similitude des accidents chez les trois malades, les médecins soupçonnèrent une cause identique. Après de nombreuses questions, ils apprirent que les deux aînés avaient cueilli et mangé en abondance d'une sorte de graine rouge, et en avaient donné à leur sœur. Ils s'assurèrent que c'était le fruit de la morelle noire. Les accidents se dissipèrent par une médication énergique ; mais, sous l'influence d'un régime

alimentaire trop rapide ([1]), ces enfants eurent une rechute et succombèrent après une longue et douloureuse agonie. (*Jour. de chim. méd.*, 1839.)

Deuxième observation. — Deux enfants, rentrés de la promenade, refusent de dîner et demandent à se coucher. Bientôt après, ils éprouvent des coliques violentes : ils ne peuvent dormir. Agitation extraordinaire ; facies fortement congestionné, empreint d'égarement et d'anxiété ; yeux ouverts, humides et brillants ; pupilles dilatées à leur *nec plus ultra* : trismus ; agitation convulsive générale des plus intenses ; tremblements ; soubresauts violents ; cris perçants, comme dans l'hydrocéphalie ; taches rouges, scarlatineuses et irrégulières sur presque toute la surface cutanée ; chaleur sèche et brûlante ; pouls petit et très fréquent. L'intelligence paraît anéantie ; les malades ne paraissent rien comprendre, profèrent de temps en temps des paroles mal articulées, comme celles d'un homme ivre, étendent souvent leurs mains comme pour saisir un objet, puis les reportent avidement à leur bouche, simulent les mouvements de mastication et de déglutition. La paume de leurs mains est colorée en bleu verdâtre. La respiration est libre, mais rapide ; la déglutition s'opère quand on écarte fortement les mâchoires. Le ventre est météorisé au point qu'il semble se ballonner presque à vue d'œil. Du reste, point de vomissements ni de selles.

Ces divers symptômes ont été constatés trois heures après l'accident. Un officier de santé avait déjà administré 15 centigrammes d'émétique qui n'avaient produit aucun effet, non plus que les titillations de la luette et de l'arrière-gorge, ni la répétition de l'émétique, de l'eau tiède. Hirtz, se rappelant alors que le calomel chez les enfants produisait souvent cet effet, prescrivit 5 centigrammes de ce médicament de cinq en cinq minutes : après la troisième dose, il survint plusieurs vomissements de matières renfermant des débris verdâtres méconnaissables et quelques évacuations alvines. Cette première indication remplie, il prescrivit du lait coupé, un bain tiède, une potion fortement chargée d'acétate d'ammoniaque et de sirop diacode. Bientôt les accidents s'amendèrent. Vers minuit, l'agitation se calma, les convulsions cessèrent, quelques selles eurent lieu ; à deux heures du matin, les enfants sont tout à fait calmes et s'endorment.

A la visite du matin, il les trouva levés, habillés, ayant recouvré l'usage de leurs sens, déjeunant de fort bon appétit, ne conservant qu'un peu de dilatation pupillaire et de l'incertitude dans leur marche. La parole était

([1]) Il est très probable que la médication dite énergique entrava la guérison. Il suffit qu'on ait répété le traitement déjà institué pour le second enfant, lequel avait consisté en applications de sangsues, en frictions toutes les deux heures avec 2 grammes d'onguent napolitain sur les parties latérales du cou.

libre; les taches rouges avaient disparu. C'est sur les renseignements d'un autre enfant qu'on sut qu'ils avaient mangé des baies de morelle. (*Gazette médicale de Strasbourg*, 1842.)

Troisième observation. — Le 10 août 1859, vers cinq heures du soir, Rose D. et Marie M., de Souillac (Lot), âgées de trois ans et demi, suivirent la veuve M. qui allait aux champs. Elles s'arrêtèrent sur un chemin bordé de murs, à cent mètres environ des dernières maisons de la ville. La veuve M. voyant les enfants s'amuser tranquillement dans un coin, ne s'occupa nullement de ce qu'elles faisaient. Elle rentrèrent chacune chez leurs parents vers sept heures du soir.

Marie M. ne voulut rien manger du souper de la famille. Vers huit heures, elle se plaignit du ventre et demanda à se coucher. Cette enfant, qui avait eu la diarrhée pendant plusieurs jours, était à cette époque bien remise. Sur les neuf heures, la douleur du ventre augmenta et il survint quelques nausées sans vomissements. Il s'y joignit de l'agitation et bientôt du délire. Ces symptômes s'aggravèrent et, vers minuit, la petite malade pouvait à peine être maintenue dans son lit, délirant, bredouillant et cherchant à s'échapper des mains qui la retenaient. On se borna à quelques remèdes insignifiants pendant le reste de la nuit.

Lorsque je vis Marie M., elle était dans l'état le plus grave; ventre excessivement développé et tendu, pouls très fréquent, à peine perceptible, respiration précipitée, face pâle, dilatation énorme des pupilles, agitation des membres, avec carphologie, abolition de l'intelligence.

Ayant été deux fois témoin d'accidents produits par une trop forte dose d'extrait de belladone, éclairé du reste par la similitude des symptômes observés chez Rose D., je n'eus pas de doute qu'elles ne fussent toutes les deux empoisonnées par une solanée vireuse. J'administrai 10 centigrammes de tartre stibié que j'avais sur moi et fis donner tout de suite des lavements avec de l'eau salée et du savon. Les vomissements sollicités par la titillation de la luette et par l'ingestion d'eau tiède mélangée d'huile ne purent s'effectuer; il y eut seulement quelques déjections bilieuses par le bas. L'affaiblissement fit des progrès rapides, et l'enfant succomba vers sept heures, sans avoir pu prendre de l'opium que j'avais prescrit. L'autopsie ne me fut pas permise.

Rose D., qui jouissait précédemment d'une parfaite santé, fut prise des mêmes accidents, mais avec moins d'intensité. Elle passa toute la nuit très agitée et sans sommeil, avec des frayeurs, des hallucinations et de la carphologie (crocidisme). Ce fut elle que je visitai la première, vers cinq heures du matin.

Je la trouvai endormie depuis quelques instants. Le pouls était presque

normal et la respiration très calme. N'ayant encore reçu aucun renseignement sur la cause de ces accidents, je crus à une attaque d'éclampsie sur son déclin ; je me bornai à prescrire des cataplasmes sinapisés promenés sur les extrémités inférieures et l'application éventuelle de quelques sangsues.

Revenu près de Rose D., peu d'instants après ma première visite, je la trouvai réveillée et assise sur son lit ; sa figure exprimait la frayeur et l'étonnement ; les pupilles étaient complètement dilatées et immobiles, il y avait un reste de carphologie ; elle commençait à reconnaître ses parents, ce qu'elle n'avait pas fait de toute la nuit. Pensant que le poison n'était plus dans l'estomac, je lui fis prendre quatre cuillerées d'huile d'olive avec de l'eau tiède et administrer des lavements purgatifs. Il y eut dans la matinée plusieurs déjections abondantes, mais sans traces de débris de morelle.

L'enfant se calma peu à peu et s'endormit. Ce sommeil se prolongeant très profond et d'une manière inquiétante, je prescrivis une tasse ordinaire de café, qu'elle prit très bien. Le soir tout était rentré dans l'état normal, sauf les pupilles, qui restèrent dilatées.

Cette enfant raconta à sa mère qu'elle et Marie avaient fait de la salade avec de l'herbe, que la trouvant mauvaise elle en avait peu mangé, tandis que sa compagne en avait beaucoup pris. Je reconnus parfaitement cette plante à ses caractères botaniques ; elle portait en même temps des fleurs et des fruits encore verts. (Mayne, *Gazette des hôpitaux*, 1859.)

Lésions anatomiques. — Gaignard a pratiqué l'autopsie d'un lapin trente minutes après la mort, déterminée par la solanine. Voici ce qu'il a observé :

Les poumons sont pâles, emphysémateux et présentent quelques ecchymoses sous-pleurales; à la coupe, ils sont exsangues.

Les deux ventricules du cœur sont remplis de sang noir et liquide.

Dans le ventricule gauche existent quelques caillots cruoriques au niveau des valvules mitrales.

Le cœur s'est arrêté en diastole.

Le foie est violacé.

L'estomac est très distendu par des matières à moitié digérées, les parois sont normales.

Les reins sont normaux ; la vessie est vide.

Le cerveau est très pâle et anémié.

Traitement. — Au début de l'empoisonnement, on doit faire prendre un émétique pour rejeter au dehors de l'organisme les portions de poison qui se trouvent ou pourraient se trouver dans la cavité stomacale. Les purgatifs et les lavements sont aussi indiqués et peuvent rendre de très grands services.

Les parties de poison qui ne seront pas rejetées seront neutralisées au moyen du tannin, de l'iodure ioduré de potassium, etc.

Les alcooliques seront avantageux à toutes les périodes de l'intoxication, même à la période de coma; ils exercent un rôle non seulement stimulant, mais éliminateur par leur action diurétique.

Recherche du poison. — La solanine est recherchée par le procédé de Stas modifié par Erdmann et Uslar. Voici comment Dagendorff conseille d'opérer pour déceler la présence de ce corps :

La solanine ne peut être obtenue de ses dissolutions acides par aucun agent dissolvant ; on ne réussit point non plus à l'extraire de ses solutions alcalines par l'éther de pétrole, la benzine, ni le chloroforme; mais on l'extrait de ses solutions alcalines par l'alcool amylique.

On peut extraire jusqu'à 1 milligramme de solanine de 100 c. c. d'urine et en caractériser la présence dans le résidu, bien que la présence des acides biliaires dans l'urine puisse être considérée comme rendant cette recherche plus difficile.

Pour éviter que le résidu ne contienne de l'urée et des acides biliaires, il convient d'agiter l'urine acidulée d'abord avec du chloroforme et de l'alcool amylique, puis de la rendre alcaline par une addition d'ammoniaque, enfin de l'agiter avec l'alcool amylique. Le traitement acide enlève les acides biliaires de l'urée et même des alcaloïdes cadavériques. D'ailleurs, l'acide glycocholique n'exerce aucune influence importante sur les réactions qui servent à reconnaître la solanine.

La solanidine peut non seulement être obtenue de ses solutions alcalines, mais aussi de ses solutions acides, aqueuses. La benzine en extrait un peu de ses solutions acides. La solanidine passe facilement et complètement dans le chloroforme et l'alcool amylique.

Pour obtenir et la solanine et la solanidine, on traite le liquide acide par le chloroforme, puis on soumet la solution aqueuse, acide, à l'action de l'alcool amylique qui enlève les matières colorantes, les alcaloïdes cadavériques ; enfin, on rend le liquide alcalin et on extrait la solanine avec de l'alcool amylique.

Ce procédé donne d'aussi bons résultats avec la solanidine qu'avec la solanine.

Réactions caractéristiques. — Pour reconnaître la solanine, on aura recours aux propriétés et aux réactions suivantes :

On peut obtenir la solanine en longs cristaux incolores, par l'évaporation de l'alcool amylique, mais généralement on l'obtient en une masse gélatineuse amorphe.

D'après Gmeling, elle se dissout dans 8,000 parties d'eau bouillante, plus facilement dans les solutions aqueuses, acides, dans 4,000 parties d'éther, dans 500 parties d'alcool froid et dans 125 parties d'alcool bouillant. Elle se décompose à chaud dans l'eau additionnée d'acide sulfurique ou chlorhydrique en glycose et en un précipité peu soluble de sulfate ou de chlorhydrate de solanidine.

Les principales réactions colorées qui servent à la caractériser sont celles de Brant et de Bach. Pour la première, l'auteur conseille de placer la solanine sur un verre de montre avec un mélange de 6 c. c. d'acide sulfurique pur, 8 c. c. d'eau et 3 décigrammes d'acide sélénique, puis de chauffer doucement jusqu'à ce qu'une faible teinte rouge apparaisse. Si on laisse alors refroidir, on observe, au bout d'un temps assez court, une belle coloration rouge framboise, qui passe lentement au rouge cerise, puis à l'orange, pour devenir finalement d'un jaune sale.

La solanidine se comporte dans cette réaction presque exactement comme la solanine. On peut ainsi caractériser 0^{gr}00001 de solanidine et 0^{gr}000025 de solanine. L'urée ne trouble pas la réaction, mais l'acide glycocholique, pour des quantités qui varient de 0^{gr}0001 à 0^{gr}01, donne, avec le mélange sulfo-sélénique, une teinte d'un jaune vert qui passe à l'orangé.

La réaction de Bach consiste à verser sur l'alcaloïde un mélange de 9 volumes d'alcool absolu et de 6 volumes d'acide sulfurique concentré, puis on chauffe lentement jusqu'à ce qu'une faible coloration se produise, puis peu à peu se manifeste, pendant le refroidissement, une belle coloration rouge groseille. La solanidine donne encore ici la même réaction que la solanine. On reconnaît ainsi 0^{gr}00005 de solanine et 0^{gr}00001 de solanidine, mais à si faible dose qu'il ne faut chauffer que pendant un court instant.

Les réactions de Clarus (acide sulfurique et bichromate), de Frohde, ne sont pas aussi sensibles.

L'iodure de platine et de potassium en solution donne une coloration rouge vin avec la solanine dissoute dans l'acide acétique, et avec la solanidine un précipité rouge vin.

L'iodure d'or et de potassium brunit la solution d'acétate de solanine avec séparation de pellicules brunes. Avec la solanidine, on a une coloration jaune et plus tard un précipité jaune.

L'hyposulfite d'or et de sodium précipite en blanc la solanidine.

Le tétrachlorure de plomb donne avec la solanine de longs cristaux blancs prismatiques, et avec la solanidine un précipité blanc.

Le sulfate de manganèse précipite la solanine en solution acétique, en jaune orangé. La solution de solanidine le décolore.

SOPHORINE.

La sophorine a été découverte en 1878 par le Dr Wood. Elle existe dans le *Sophora speciosa*, arbuste originaire du Texas et du Nouveau-Mexique, qui croît sur les terrains rocailleux et non dans les plaines fertiles à sol noir. A Matogorda-Bay, un petit arbre atteint la hauteur de trente pieds; à San-Antonio, sa hauteur est seulement de six à huit pieds. La semence, qui est inodore, un peu amère, sert de bille aux enfants, bien que ses qualités toxiques lui fassent donner le nom de poison-bean (fève poison).

Propriétés chimiques et physiques. — La sophorine est liquide. Elle se dissout bien dans l'eau, l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone.

Sa solution aqueuse est précipitée en blanc par l'iodure de mercure et de potassium. Le chlorure d'or y produit un précipité jaune cristallin. L'acide sulfurique et le bichromate de potasse y déterminent une coloration brun sale qui devient d'un vert clair et s'efface peu à peu. L'acide sulfurique produit une couleur viande claire.

Additionnée de chlorure ferrique, la solution aqueuse de sophorine développe une coloration rouge bleu.

La sophorine a une réaction alcaline; elle se combine aux acides.

Le chlorhydrate et le chloroplatinate sont des sels cristallisables.

Extraction. — Les semences grossièrement pulvérisées sont traitées par l'alcool. On filtre et on distille pour recueillir l'alcool. On traite l'extrait alcoolique par l'eau. On précipite la solution par l'acétate de plomb, on la traite par l'hydrogène sulfuré et l'on soumet à l'action des dissolvants le liquide acide ou alcalin. L'alcaloïde est obtenu de la liqueur alcaline par le chloroforme.

Effets thérapeutiques. — La sophorine, qui jouit de propriétés toxiques, aurait, d'après quelques expériences, une action thérapeutique très énergique. Elle serait drastique et fébrifuge. Une sérieuse étude physiologique est nécessaire pour donner à cet agent la place qu'il mérite.

SOUKOUPIRINE.

La découverte de la soukoupirine, qui est due à Petit, date de 1885. Cette substance existe dans l'écorce du *Bowdichia major*, grand arbre du Brésil, où il porte le nom de soucoupirie. Il appartient à la famille des légumineuses papillonnacées, tribu des sophorées.

SPARTÉINE.

La spartéine a été découverte par Stenhouse dans le *Spartium scoparium* (*Cytisus scoparius*) genêt à balai, petit arbrisseau de la famille des légumineuses papillonnacées, qu'on rencontre en Europe dans les régions tempérées, dans les contrées méditerranéennes de l'Asie et de l'Afrique et qui croît en abondance dans les bois, les lieux incultes, les bruyères et surtout dans les terrains siliceux.

Les bestiaux recherchent les fleurs, les fruits et les jeunes pousses. Dans le Midi, les rameaux constituent un bon pâturage pour les moutons pendant l'hiver. Les graines prises en trop grande quantité par ces animaux déterminent chez eux de l'hématurie connue sous le nom de genestade.

Stenhouse, le premier, en 1851, isola du *Spartium scoparium* deux principes : 1° la spartéine, alcaloïde liquide et volatil; 2° la scoparine, substance jaune colorante, cristallisable, qui paraît être un glucoside.

Après Stenhouse, Gerardt et Mils ont étudié la spartéine et se sont surtout appliqués à la détermination de la formule chimique qui serait $C^{30}H^{26}Az^{2}$, c'est-à-dire la formule de Stenhouse $C^{16}H^{13}Az^{2}$ doublée.

Houdé a fait connaître un mode de préparation en harmonie avec les progrès de la chimie perfectionnée de nos jours.

Grandval et Valser ont fait de nombreuses expériences sur les sels de spartéine.

Propriétés chimiques et physiques. — La spartéine est un liquide incolore plus dense que l'eau et privé d'oxygène. Lorsqu'elle est pure, elle distille sans altération à 180-181°, sous une pression de 20 millimètres.

Son odeur est assez pénétrante et rappelle un peu celle de la pyridine.

Elle possède une saveur très amère et brunit à l'air en prenant une consistance plus épaisse.

Elle est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, mais insoluble dans la benzine et les huiles de pétrole.

L'acide azotique concentré et bouillant la décompose. Le produit de la réaction traité par le chlorure de chaux, donne de la chloropicrine; par la potasse, il donne un alcali volatil.

L'acide chlorhydrique à 200° est sans action sur elle.

Le brome la transforme en une masse résineuse rouge. Cette transformation s'opère avec dégagement de beaucoup de chaleur.

L'iode en solution éthérée la convertit en un periodure qui cristallise dans l'alcool en belles aiguilles vertes.

Par oxydation au moyen du permanganate de potasse, elle semble donner

un acide gras et un acide pyridine carbonique dont les formules n'ont pas été obtenues avec certitude.

Mils a préparé les dérivés alcooliques suivants :

Iodure d'éthyle-spartéylammonium. — On chauffe pendant quelques heures, en tubes scellés, volumes égaux de spartéine et d'éther éthyliodhydrique.

Cet iodure est en cristaux solubles dans l'alcool et dans l'eau. L'oxyde d'argent le transforme en hydrate d'oxyde d'éthyle-spartéylammonium.

Iodure de diétyle-spartéylammonium. — On fait réagir à 100°, en présence d'alcool, l'éther iodhydrique sur le dérivé monoéthylé. On sépare l'iode libre par l'hydrogène sulfuré et l'on fait cristalliser le sel dans l'alcool.

L'oxyde d'argent transforme l'iodure en hydrate d'oxyde.

La réaction de la spartéine est très alcaline. Lorsqu'on approche deux baguettes de verre, l'une imprégnée d'acide chlorhydrique et l'autre de spartéine, on voit se former d'abondantes fumées blanchâtres.

La spartéine et ses sels présentent les réactions chimiques suivantes :

Par la potasse et l'ammoniaque, les solutions de sulfate de spartéine donnent un précipité blanc insoluble dans un excès de réactif; par le bicarbonate, il n'y a pas de précipité à froid, mais à chaud, le liquide se trouble et il se forme un dépôt blanchâtre.

Par l'iodure de cadmium, on obtient un précipité blanc caillebоté. Le phospho-molybdate de sodium donne un précipité blanc soluble à chaud. Avec le sel de cuivre, il se forme un précipité verdâtre. Avec le chlorure de platine, un précipité jaunâtre cristallisé.

Sels. — La spartéine se combine aux acides pour former des sels qui cristallisent très facilement; le sulfate, entre autres, se présente sous forme de gorrhomboèdres, transparents, très solubles.

L'*azotate* est incristallisable.

Le *bromhydrate* cristallise en aiguilles prismatiques. Il est soluble dans l'eau.

On peut l'obtenir soit directement, soit par double décomposition.

Le *chloraurate* constitue un précipité jaune cristallin, très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble à chaud dans l'acide chlorhydrique qui le dépose par refroidissement en cristaux micacés.

Le *chlorhydrate* peut s'obtenir cristallisé.

Le *chloromercurate* est préparé en mélangeant des solutions de chlorhydrate de la base et de sublimé. Il se sépare un précipité cristallin, soluble dans l'acide chlorhydrique à chaud. Par refroidissement de la solution chlorhydrique, il se sépare en prismes orthorhombiques brillants.

Le *chloroplatinate* forme un précipité jaune presque insoluble dans l'eau froide et dans l'alcool.

Par dissolution dans l'acide chlorhydrique chaud et par refroidissement, on obtient le chloroplatinate en prismes orthorhombiques.

Formes : m, g^1h^1, e^1, a^1; angles : m m = 82°16′; e^1e^1 (à la base) = 97°48′; a^1a^1 (à la base) = 105°24′. (Miller.)

Le chloroplatinate perd ses deux molécules d'eau à 130°. Il est décomposable par l'eau à la température de l'ébullition et par l'alcool bouillant.

Iodhydrate. — On obtient un iodhydrate très bien cristallisé en traitant une solution chaude de sulfate de spartéine à 5 p. c. par un excès d'iodure de potassium; par le refroidissement et par évaporation spontanée, il se dépose des cristaux prismatiques assez volumineux d'iodhydrate basique.

Que la solution ait une réaction acide, neutre ou alcaline, c'est toujours ce même iodhydrate basique qui prend naissance, contrairement à ce qui se passe pour les sulfates.

Si on reprend ces cristaux par l'eau bouillante, on obtient, par refroidissement lent et évaporation à l'air libre, de très volumineux cristaux inaltérables à l'air et à la lumière. Ces cristaux appartiennent au système du prisme droit à base rectangle et peuvent donner les diverses modifications qui dérivent de ce système.

En général, ils affectent surtout la forme de catafalques comme le phosphate ammoniaco-magnésien.

Cet iodhydrate est peu soluble dans l'eau. Aussi l'iodure de potassium le précipite-t-il facilement de solutions moyennement concentrées de sels de spartéine.

L'*oxalate* s'obtient difficilement en cristaux aciculaires.

Le *picrate* cristallise en longues aiguilles jaunes et brillantes, très peu solubles à froid dans l'eau et dans l'alcool, plus solubles à chaud.

Le *sulfate neutre* s'obtient facilement en ajoutant à une solution alcoolique de spartéine la quantité théorique d'acide sulfurique. Par évaporation spontanée de l'exsiccateur, il cristallise en gros cristaux rhomboïdaux retenant 8 équivalents d'eau de cristallisation. Il cristallise aussi bien par l'évaporation de sa solution aqueuse. A l'étuve, il s'effleurit facilement et devient pulvérulent. C'est ce sulfate qui constitue le sulfate médicinal.

Le sulfate acide s'obtient en précipitant une solution éthérée et titrée de spartéine par une solution alcoolique au 1/5 d'acide sulfurique monohydraté en quantité théoriquement suffisante; il se dépose sous forme d'une masse blanche; il est très hygrométrique et s'altère en rougissant quand on essaye de le sécher à l'étuve.

Extraction. — Il existe trois procédés d'extraction pour isoler la spartéine.

Procédé Stenhouse. — On fait bouillir le *Spartium scoparium* avec de l'eau, on sépare le liquide et on l'évapore. Par le refroidissement, le liquide se prend en une gelée, mélange de scoparine $C^{42}H^{22}O^{20}$, de chlorophylle et de spartéine. On reprend cette gelée par l'eau bouillante additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique ; par le refroidissement, la scoparine et la chlorophylle précipitent de nouveau et la spartéine reste en solution. On sépare le liquide, on le concentre, on l'additionne de carbonate de soude, et on distille tant qu'il passe un produit de saveur amère. Au liquide distillé, on ajoute du sel marin jusqu'à saturation, et on rectifie la spartéine qui se sépare alors. (Stenhouse.)

Procédé Mils. — Ce procédé de préparation est plus simple : on épuise la plante par l'eau légèrement acidulée à l'acide sulfurique, on évapore le produit à un petit volume et on distille avec une solution de soude caustique. Le produit distillé est évaporé à siccité avec de l'acide chlorhydrique, et le résidu est soumis à la distillation avec de la potasse caustique. Il se dégage d'abord de l'ammoniaque, puis la spartéine passe. On la déshydrate en la traitant par le sodium à une douce chaleur, dans un courant d'hydrogène. On sépare l'excès de sodium et on rectifie.

Ces deux procédés, sans être traités de primitifs, sont loin de réaliser les progrès de la chimie perfectionnée de nos jours.

Le procédé Houdé, que nous donnons ci-dessous, permet d'obtenir facilement et sûrement un produit d'une pureté irréprochable.

Procédé Houdé. — Les feuilles et les rameaux de *Spartium scoparium* ayant été réduits en poudre de moyenne grosseur, sont lixiviés méthodiquement dans l'appareil à déplacement par de l'alcool à 60° jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule ne donne plus de précipité par l'iodure de potassium ioduré; les liqueurs alcooliques filtrées et réunies sont distillées dans le vide à une faible température et le résidu est repris par une solution d'acide tartrique. On filtre de nouveau pour séparer une gelée d'un brun verdâtre, principalement composée de chlorophylle et de spartéine ; la solution acide, après avoir été rendue alcaline par l'addition de carbonate de potasse, est agitée à plusieurs reprises avec cinq ou six fois son volume d'éther, qui enlève la totalité de l'alcaloïde.

Afin de purifier le produit, l'éther est agité avec une nouvelle solution d'acide tartrique qui, neutralisée, cède la spartéine au véhicule éthéré, et ainsi de suite on répète ces manipulations jusqu'à ce qu'on obtienne une liqueur éthérée incolore. Par simple évaporation de celle-ci, à l'abri de l'air et de la lumière, on recueille la spartéine à l'état de pureté.

Un kilogramme de plante a donné comme rendement environ 3 grammes de principe actif.

Action physiologique. — Après la découverte de Stenhouse, Mitchell et Scroff furent les premiers à expérimenter la spartéine sur les animaux. Mais ils se bornèrent à rechercher les effets toxiques de cette substance; nous ne nous arrêterons donc point à leurs expériences.

Fick, en 1873, frappé de la grande analogie de composition de la spartéine, de la cicutine, de la nicotine et de la similitude des propriétés physiques de ces alcaloïdes, eut l'idée de rechercher si le corps découvert par Stenhouse ne jouissait point des propriétés physiologiques de ses isomères. Il constata que la spartéine n'a pas d'action locale sur les éléments anatomiques qui sont modifiés profondément et perdent leurs fonctions physiologiques au contact de la conine et de la nicotine.

Ses expériences sur des grenouilles et sur des chiens l'amenèrent à conclure qu'elle agit sur le système nerveux central comme la cicutine, c'est-à-dire qu'elle enlève à la moelle son excitabilité réflexe après l'avoir exagérée, et sur les nerfs moteurs périphériques en les dépouillant de leur excito-motricité.

En 1880, de Rymon reprit l'étude physiologique de la spartéine et en fit le sujet de sa thèse inaugurale. Ses recherches furent faites dans le laboratoire de M. le professeur Vulpian, sous la direction de M. Bochefontaine. Il étudia comparativement sur des chiens les actions de l'alcaloïde et de son sulfate par des injections sous-cutanées et intra-veineuses. Il ne trouva de différence que dans le temps écoulé entre l'injection et l'apparition des phénomènes toxiques, qui se produisaient plus rapidement (une demi-heure) avec le sulfate qu'avec la spartéine (plusieurs heures).

Il contrôla ensuite, par des expériences nombreuses, les résultats obtenus par Fick. Comme lui, il vit que la spartéine n'a d'action locale ni sur les muscles, soit lisses, soit striés, ni sur les nerfs périphériques, ni sur les globules sanguins.

M. de Rymon reconnut aussi que la spartéine agit sur les centres nerveux en leur enlevant leur excitabilité réflexe. Mais il diffère d'opinion avec Fick au sujet des nerfs moteurs périphériques qu'il constata doués de leur excito-motricité, soit pendant la vie, soit après la mort.

Il décrivit très exactement les phénomènes de l'empoisonnement, qu'il divise en deux périodes; 1° *période d'excitation* : tremblements généraux se manifestant surtout dans les membres antérieurs et s'accentuant de plus en plus; incoordination des mouvements et de la marche, hyperexcitabilité réflexe et production de convulsions au moindre contact, tour à tour toniques et cloniques; puis impuissance motrice, respiration embarrassée, battements

de cœur accélérés au début, puis ralentis, faibles; 2° *période de collapsus :* affaiblissement de plus en plus prononcé, disparition de l'excitabilité réflexe, abolition des mouvements respiratoires suivie bientôt de la cessation des battements du cœur; enfin, mort au milieu de convulsions générales par l'asphyxie due à la paralysie des centres nerveux.

De Rymon, comme on le voit par ce court résumé, a bien observé les effets généraux et toxiques de la spartéine, mais comme cela devait arriver par suite de l'emploi de doses trop élevées, l'action de cet alcaloïde sur le cœur et les conséquences thérapeutiques à tirer de cette action lui ont complètement échappé. Il a vu la spartéine poison, non la spartéine médicament.

En 1885, le Dr Laborde, chef des travaux physiologiques de la faculté, a publié une étude remarquable au point de vue physiologique de la spartéine; cette étude a mis en relief l'influence capitale que la spartéine exerce sur le fonctionnement cardiaque et résume d'une manière très complète les connaissances que l'on possède sur cette substance.

Chez le cobaye jeune, du poids moyen de 300 à 350 grammes, les effets du sulfate de spartéine, en injection sous-cutanée, à la dose de 2 centigrammes à 2 centigrammes 1/2, peuvent être résumés dans le tableau symptomatique ci-après :

Tremblement convulsiforme, avec prédominance du côté du train antérieur et de la tête, se produisant surtout soit à la suite du moindre mouvement spontané, que l'animal semble, d'ailleurs, éviter avec soin, soit à la suite de la plus légère excitation, le simple frottement du dos, par exemple.

Il y a, effectivement, une vive hyperexcitabilité réflexe, car le moindre choc sur la boîte dans laquelle est placé l'animal détermine chez lui un soubresaut, pouvant même aboutir à l'attaque convulsiforme de tantôt.

A cette première phase de l'action de la substance en succède une seconde durant laquelle l'animal, aplati sur son ventre, le museau appuyé comme pour le soutenir, est dans une sorte de stupeur, ne bougeant plus, si ce n'est quand on l'excite, et alors retombant dans l'attaque convulsiforme, avec raidissement des pattes, et impossibilité de faire un mouvement coordonné.

Si, à ce moment, on cherche à apprécier, par le palper thoracique, l'état fonctionnel du cœur, on constate *une forte impulsion systolique*, avec un ralentissement notable des battements et une régularisation rare chez ces animaux très impressionnables.

Cependant, la respiration s'embarrasse, devient anhélante, et de véritables phénomènes *asphyxiques* se produisent, auxquels finit par succomber l'animal, mais dont il peut aussi se relever dans les conditions de dose et de poids dont il s'agit, ainsi que nous l'avons plusieurs fois constaté.

S'il succombe, on observe l'arrêt primitif des mouvements respiratoires thoraciques, le cœur continuant encore *post mortem* ses contractions lentes, affaiblies, mais rythmiques.

Dans le cas de survie de l'animal, il a eu habituellement, durant la période active de l'élimination, plusieurs et plus ou moins abondantes mictions qui constituent évidemment un effort éliminatoire efficace, car, pour le dire de suite, on retrouve facilement et en quantité notable la spartéine dans les urines.

Une fois revenu, l'animal ne paraît conserver aucun souvenir appréciable de l'administration et de l'action de la substance.

La dose toxique et rapidement mortelle pour un cobaye du poids moyen de 300 à 400 grammes est de 5 à 6 centigrammes. En ce cas, la mort se produit en moins de quinze minutes, à la suite de phénomènes à la fois convulsifs et asphyxiques. On trouve à l'ouverture du thorax le cœur battant encore et quand il s'arrête, au bout de quelque temps, il est légèrement dilaté par du sang noir et liquide. Les poumons sont semés d'ecchymoses, soit pointillées, soit en plaques plus ou moins larges.

Chez les herbivores de taille et de volume supérieurs, notamment le lapin, il faut élever la dose d'une façon relativement considérable pour obtenir les effets toxiques, mais on arrive à des modifications fonctionnelles appréciables avec une dose moyenne.

Ainsi, sur un lapin du poids moyen de 2 1/2 kilogrammes auquel on a injecté sous la peau dorsale 25 milligrammes de sulfate de spartéine, on constate en même temps qu'une vasculo-dilation auriculaire, une tendance marquée au myosis, un ralentissement notable des battements cardiaques, avec renforcement de la pulsation et régularisation. Ce phénomène s'accentue si l'on renouvelle l'injection de la même dose, et il survient aussi de fréquentes et abondantes urinations accompagnées de défécations multiples.

Le chien semble plus réfractaire, du moins aux doses faibles : un animal de cette espèce, d'un petit poids relatif (8 kilogrammes), n'a offert aucun symptôme toxique avec près de 20 centigrammes de la substance en injection hypodermique.

Mais, ainsi que nous allons le voir bientôt, à l'aide d'une méthode exacte d'exploration, il se produit, en ce cas, des modifications remarquables du côté du fonctionnement cardiaque.

Il faut élever les doses jusqu'à 60 centigrammes pour obtenir chez un chien du poids de 7 à 8 kilogrammes les phénomènes toxiques et mortels, savoir : raideur comme tétanique des pattes rendant impossible la station et la marche, tremblement avec décharges convulsives généralisées, un certain

degré de trismus, dilatation pupillaire, et finalement, phénomènes asphyxiques amenant la suspension des mouvements respiratoires, tandis que le cœur continue quelque temps encore ses contractions rythmiques. L'animal donne presque jusqu'à la fin des signes de la conservation de son intelligence, répondant à l'appel et aux caresses.

Sur un chien nouveau-né de trente-six heures, nous avons pu observer, sous l'influence d'une dose de 5 centigrammes de sulfate de spartéine administrée en deux fois en injection sous-cutanée, la série des phénomènes symptomatiques qui viennent d'être signalés, savoir : agitation au début, tremblement convulsiforme prédominant dans le train antérieur, se produisant surtout quand l'animal est tenu dans la main, au lieu d'être laissé sur ses pattes, vive excito-motricité par pincement de la queue ou des pattes. Ces dernières entrent en convulsions rapides et passagères comme dans l'épilepsie spinale; finalement, état de collapsus avec phénomènes asphyxiques, et mort au bout de deux heures environ. Particularité remarquable, alors même que la respiration s'embarrassait de plus en plus et que le nombre des inspirations tombait à 8, à 10 par minute, le cœur continuait à battre avec une parfaite régularité, à 100 pulsations environ, avec une impulsion systolique vigoureuse. Il a ainsi continué à fonctionner avec un rythme et une force progressivement décroissante durant plus de trente minutes après la mort confirmée.

Quelle que soit l'influence de la condition d'âge sur la persistance post-mortale des contractions cardiaques, il paraît difficile de lui accorder une part absolue dans ce cas, surtout en ce qui concerne le renforcement de la pulsation et la continuité, même après la mort.

C'est là, en effet, dans le tableau symptomatique de l'action de la spartéine, le phénomène qui frappe et se dégage de façon à attirer particulièrement l'attention; son étude par la méthode graphique va le mettre complètement en relief.

Chez la grenouille, la spartéine produit des effets dominants de collapsus, surtout à dose toxique; mais l'observation objective révèle déjà, du côté de la contraction cardiaque, une influence stimulante énergique, qui apparaît, dans toute son évidence, sur les tracés cardiographiques directs.

En comparant, en effet, sur ces graphiques les lignes du tracé normal avec celles du tracé correspondant à l'action de la substance, on constate, relativement à la courbe de contraction, qu'elle a subi, à un certain moment, une augmentation au moins triple de hauteur et d'amplitude; la ligne d'ascension exprime en même temps, par sa quasi-rectitude, une force et une instantanéité d'impulsion exceptionnelles. Les battements, d'abord sensible-

ment accélérés, prennent bientôt une régularité parfaite, dont ils ne se départissent plus jusqu'à la fin, et alors même que, par suite d'un travail très prolongé du muscle sous la pince cardiaque, une fatigue très appréciable pourrait et devrait se produire.

Or, il n'en est rien, et non seulement nous observons, en pareil cas, une remarquable modification dans la force et, pour ainsi dire, dans l'intensité de la pulsation cardiaque, mais encore une modification dans la persistance et la durée du fonctionnement du cœur, dont le fait suivant peut donner une juste idée :

Une grenouille soumise à l'action de la spartéine, et sur laquelle ont été pris, dès le début, les tracés cardiographiques correspondants, étant morte et complètement desséchée, son cœur continuait à battre, le troisième jour, avec un rythme et encore une énergie tels, que l'on obtenait un tracé peu différent dans sa forme, comme dans son amplitude, du graphique normal.

Pour apprécier, à sa vraie valeur, ce résultat, il suffit de le comparer avec le résultat cardiographique obtenu sur un animal simplement et uniquement soumis aux effets de la fatigue.

Ces curieuses modifications du fonctionnement du cœur, mises si clairement en relief et en évidence par l'inscription cardiographique chez la grenouille, se révèlent — chose d'une haute importance — tout aussi clairement, et par la même méthode, sur le chien.

C'est ce que montre l'interprétation du tracé hémodynamométrique, qui traduit, à la fois, l'influence centrale et périphérique des pulsations cardiaques, chez un chien de forte taille et du poids de 17 kilogrammes auquel a été pratiquée l'injection intra-veineuse de la substance.

Ce qui domine dans ce tracé, et qui frappe à la simple vue, à la suite de l'injection même d'une dose minime (1 centigramme), c'est le renforcement énorme des oscillations traduisant les pulsations centrales, dont la hauteur et l'amplitude sont hors de toute proportion avec celles de l'état normal comparatif. Il y a, en même temps, un ralentissement notable.

Les modifications relatives des pulsations périphériques suivent exactement les modifications centrales : ce qui indique qu'une influence unique s'exerce en ce cas et que cette influence vient exclusivement du centre. Aussi, et comme conséquence logique de ce fait, on ne voit pas se produire de changement appréciable dans la pression sanguine, dont la ligne de niveau reste sensiblement la même durant tout le temps de l'expérience et malgré les injections réitérées.

Chacune de ces injections, toujours de la même dose de 1 centigramme, ramène le même effet d'augmentation de la force et de l'amplitude de la pul-

sation, cet effet allant toujours s'atténuant par la fatigue, à mesure que l'on renouvelle l'essai.

Dans le but d'éliminer les influences respiratoires, dont l'intervention dans certaine mesure ne semble pas douteuse, nous avons répété l'expérience à la suite d'une curarisation suffisante, et le même effet capital, quoique à un moindre effet d'intensité, a été obtenu, savoir : l'augmentation de l'impulsion cardiaque.

L'interrogation concomitante de l'état d'excitabilité du nerf pneumogastrique, dans ces conditions expérimentales, permet de constater, ainsi que le montrent également les graphiques, que cette excitabilité n'a pas subi, sous l'influence de la substance à dose fractionnée et modérée, de notables modifications en moins.

De tous ces faits, le savant expérimentateur tire ces conclusions : « L'action prédominante et élective de la spartéine s'exerce sur le fonctionnement du cœur, dont elle paraît à la fois augmenter l'intensité et la durée, ou mieux la persistance des contractions.

Quant au mécanisme de cette action, le Dr Laborde croit pouvoir lui donner cette interprétation physiologique : « L'action dominante de la spartéine, véritable action dynamogénique sur le cœur, est essentiellement d'origine centrale. La variation négative de la pression et des effets périphériques ou vaso-moteurs en constitue la première et principale preuve, que viennent corroborer les faits suivants tirés de la symptomatologie : les phénomènes d'ordre convulsivant et le processus asphyxique qui dénotent une influence bulbo-myélitique prédominante. »

Le Dr Laborde fait toutefois une restriction sur ce dernier point en faisant remarquer la persistance du fonctionnement du cœur après la mort chez la grenouille et chez le chien nouveau-né. « En ce cas, dit-il, l'intervention du système nerveux ne pourrait être invoquée que du côté de l'appareil ganglionnaire intracardiaque, en supposant même à cet appareil une survie fonctionnelle exceptionnelle. Il faudrait, dans le cas contraire, se rabattre sur une action concomitante et directe sur la contractilité propre de la fibre musculaire. »

Masius, qui a fait, avec le concours du professeur L. Fredericq, de nombreuses expériences sur les effets produits sur la circulation et la respiration, a déduit de ses recherches et de ses observations les conclusions suivantes :

La spartéine, à petites doses, ne modifie pas les pulsations carotidiennes chez le chien.

A doses relativement modérées, elle diminue l'excitabilité du nerf pneumo-

gastrique, accélère les pulsations, qui deviennent moins amples, en même temps qu'elle supprime les variations respiratoires périodiques.

A doses toxiques, elle provoque la paralysie du pneumogastrique, l'asphyxie et, comme conséquence de celle-ci, un changement dans les pulsations, qui deviennent plus grandes, plus rares, puis rapidement de plus en plus petites, prenant la forme du pouls alterne, et disparaissent finalement.

La pression sanguine ne baisse que peu de temps avant la mort.

La spartéine n'exerce, à l'état physiologique, aucun effet sur la sécrétion urinaire.

A l'état pathologique, l'influence sur le cœur est aussi incertaine que l'influence sur la fonction urinaire et sur l'état subjectif du malade.

Effets thérapeutiques. — Avant de faire connaître les applications de la spartéine, il est nécessaire de dire un mot de son action sur le tube digestif, les reins et les centres nerveux.

Action sur le tube digestif. — La concentration de la solution ne présente aucun inconvénient, car le sulfate de spartéine n'a pas d'action sur la muqueuse stomacale.

Elle semblerait, au contraire, augmenter la tonicité de cet organe; car, plusieurs fois, les malades nous ont accusé une augmentation de l'appétit après son ingestion.

La grande amertume de la solution concentrée pourrait quelquefois répugner au malade. On surmontera facilement cet obstacle en ajoutant à la solution aqueuse un peu de sirop de sucre, de gomme ou de fruits, ou bien on fera dissoudre le sel dans une petite quantité de bière ou d'infusion de café, liquides qui masquent assez bien le goût des substances amères.

Nous n'avons rencontré qu'une fois de l'intolérance stomacale pour le sulfate de spartéine, chez une malade de la salle Sainte-Jeanne qui d'ailleurs vomissait tous les autres médicaments. Nous pouvons donc dire qu'il est bien toléré et qu'il ne donne pas lieu, comme le fait si souvent la digitale, à des nausées, à des douleurs gastriques.

L'unique inconvénient, si toutefois c'en est un, que nous ayons à signaler parfois du côté des organes digestifs, c'est une diarrhée peu abondante qui disparaît rapidement.

Action sur les reins. — Jamais nous n'avons observé d'effets de cumul et, quoique son action persiste pendant plusieurs jours, la spartéine s'élimine rapidement par les urines, même dans les néphrites chroniques. Nous n'avons pas eu l'occasion de l'employer dans les néphrites aiguës; mais, le cas échéant, nous ne voyons pas d'inconvénient à son administration, si le cœur a besoin d'être relevé.

La quantité journalière d'urine n'est pas sensiblement accrue d'ordinaire sous l'influence de ce médicament employé seul. Si, généralement, la spartéine n'a pas d'action diurétique, elle paraît continuer cette action une fois qu'elle a été déterminée par un agent quelconque : lait, caféine, infusion d'uva ursi, etc.

Action sur les centres nerveux. — Chez l'homme bien portant, le sulfate de spartéine à la dose de 15 à 20 centigrammes n'a aucune influence ni sur l'encéphale ni sur la moelle.

Chez l'homme malade, et surtout chez une certaine catégorie de cardiaques, il n'en est pas toujours ainsi. Lorsque la dose est exagérée, on ne tarde pas à voir apparaître des phénomènes encéphalo-bulbaires et myélitiques, tels que : éblouissements, vertiges, céphalalgie, palpitations, sensation de pesanteur dans la poitrine, fourmillement dans les membres, etc. D'une manière générale, il faut que la dose dépasse 30 centigrammes pour que ces phénomènes se manifestent. Ils cessent immédiatement si l'on interrompt l'administration du médicament, ou si l'on abaisse la dose.

Mais il est certaines affections cardiaques reconnaissant pour cause directe un trouble de l'innervation du cœur, où l'on ne saurait dépasser la dose de 10 centigrammes, ni même quelquefois l'atteindre sans provoquer des effets inverses de ceux que l'on chercherait à obtenir. Ce sont ces formes ataxiques et douloureuses que M. le professeur Sée a si bien décrites dans son traité des *Maladies du cœur,* et qu'il a rangées parmi les formes fonctionnelles. Elles comprennent : 1° les palpitations nerveuses proprement dites que l'on rencontre dans l'hystérie, l'hypocondrie, la chorée, dans divers états psychiques; 2° les palpitations de la maladie de Basedow; 3° les palpitations des chlorotiques, des anémiques sans lésions valvulaires; 4° les palpitations toxiques (tabac, thé, café, etc.); 5° les cardiodynies liées à l'angine de poitrine vraie, à une lésion valvulaire telle que l'insuffisance aortique, etc. Dans tous ces cas, le sulfate de spartéine à la dose de 10 centigrammes peut faire apparaître rapidement les phénomènes sus-énoncés et surtout l'augmentation des palpitations. On ne l'emploiera donc qu'à la dose de 5 centigrammes par jour.

Ces phénomènes rappellent d'une façon atténuée (car nous n'avons jamais observé de graves accidents) les premiers symptômes d'intoxication par la spartéine décrits chez les animaux par de Rymon, symptômes que nous avons énumérés plus haut. Ils s'expliquent très bien par la diminution de l'excito-motricité des centres nerveux et en particulier par la paralysie du pneumogastrique, le nerf modérateur du cœur. Si, dans le cas que nous venons de mentionner en dernier lieu, il faut de moindres doses pour que l'action

toxique se manifeste, c'est que déjà le nerf vague se trouve dans un état de parésie plus ou moins prononcée.

Applications thérapeutiques. — Le professeur Sée a formulé ainsi, dans sa communication à l'Institut, les propriétés thérapeutiques du sulfate de spartéine :

« Trois effets caractéristiques et constants résultent de mes observations : le premier, qui est le plus important, c'est le *relèvement du cœur et du pouls ;* sous ce rapport, il équivaut à la digitale et à l'alcaloïde du muguet appelé convallamarine, et son action tonique est infiniment plus marquée, plus prompte et plus durable. Le deuxième effet, c'est la *régularisation* immédiate du rythme cardiaque troublé : aucun médicament ne saurait lui être comparé à cet égard. Le troisième résultat, c'est l'accélération des battements qui s'impose, pour ainsi dire, dans les graves atonies avec ralentissement du cœur, et, par cela même, se rapproche de la belladone. »

« Tous ces phénomènes, dit-il, apparaissent au bout d'une heure ou de quelques heures au plus et se maintiennent deux ou trois jours après la suppression du médicament. Pendant ce temps, les forces générales augmentent et la respiration est facilitée, mais beaucoup moins bien que par l'iodure de potassium. La fonction urinaire seule ne paraît pas influencée par la dose modérée que nous avons employée jusqu'ici. »

Les deux premières propositions du savant clinicien, relatives au relèvement du cœur et du pouls et à la régularisation du rythme sont exactes de tout point. Quant à l'*accélération* des battements survenant sous l'influence du sulfate de spartéine, nous nous croyons autorisé, non seulement par les résultats de l'étude physiologique, mais aussi par ceux de l'étude clinique, à dire qu'elle n'est pas la règle. Nous l'avons, dit le Dr Laborde, constatée plusieurs fois dans des cas où le pouls paraissait ralenti, mais d'autres fois nous avons aussi vu l'effet contraire se produire, quand le rythme des contractions cardiaques était trop rapide. Nous ne chercherons pas à expliquer ces faits, qu'il nous suffise de les donner comme réels et de dire de la spartéine ce que le Dr Sée a dit de la digitale, qu'elle est un « métronome » du cœur.

Nos observations, ajoute le même docteur, confirment donc pleinement celles de notre maître, mais en montrant de plus que l'action thérapeutique se produit plus tôt et plus rapidement encore qu'il ne l'avait dit au début de ses recherches.

Le Dr Sée est resté, en effet, au-dessous de la vérité en disant que les phénomènes thérapeutiques n'apparaissent qu'au bout d'une heure. Dans presque tous les cas, nous les avons vus se manifester d'une façon certaine

une demi-heure après, souvent plus tôt. Ce fait, de même que celui d'une modification fonctionnelle topique, constante et presque toujours fortement prononcée, se déduit si clairement de nos tracés *sphygmographiques* qu'il est à peine besoin de les interpréter.

Le Dr Sée, dans sa communication, a rapporté de nombreux cas où la spartéine a donné des résultats extrêmement heureux.

Le Dr Legris a publié un grand nombre d'observations recueillies dans le service de la clinique de l'Hôtel-Dieu. Nous donnons ci-dessous les principales avec les réflexions de l'auteur.

Asthme cardiaque. — Asystolie. — Pas de lésions valvulaires, cœur forcé. B., quarante-cinq ans, cocher, métier fatigant qui l'oblige à charger de lourds paquets. Bonne santé antérieure. Pas de rhumatisme. Pas de signes d'alcoolisme. Depuis quelque temps déjà, il éprouvait des palpitations quand il faisait des efforts un peu rudes ou quand il montait un escalier. Pas d'œdème des membres inférieurs. Pas de gêne de la respiration. Il y a six mois, il eut une hémoptysie peu abondante, de sang noir, liquide. Depuis cette époque, les palpitations ont augmenté. La gêne de la respiration est survenue. Il est entré une première fois à l'hôpital. Il sortit amélioré. Ces derniers temps il a été repris de dyspnée survenant par accès, et il entre de nouveau à l'hôpital en état d'asystolie. A son arrivée la dyspnée est très intense. Il ne peut marcher sans étouffer. La nuit, il a des accès encore plus prononcés que le jour. Il y a de l'œdème malléolaire.

Poumons *emphysémateux*, respiration peu pénétrante. Expiration prolongée. Râles ronflants et sibilants dans toute la poitrine. Râles humides aux deux bases. Expectoration muco-purulente abondante.

Cœur. — Arythmique. Augmentation de volume notable. Pas de souffle. Pouls faible; la faiblesse est plus grande à gauche qu'à droite.

Foie. — Abaissé, douloureux. Urines abondantes, troubles, notable quantité d'albumine, inappétence, insomnie, éblouissements, bourdonnements d'oreilles.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine et infusion de 15 grammes de fleurs de genêt; pas de lait ni de tisane.

31 décembre. Les battements du cœur sont régularisés et beaucoup plus nets. Le pouls est régulier. Le pouls gauche est devenu plus fort que le pouls droit. Ils présentent le type du pouls bigéminé.

L'oppression est toujours considérable. Le malade tousse beaucoup; l'insomnie persiste.

Les urines sont plus claires et contiennent à peine un léger nuage d'albumine.

Le même traitement est continué pendant quatre jours. Inhalations de pyridine.

4 janvier. L'état du malade est sensiblement amélioré. L'oppression a bien diminué. Le cœur est régulier ainsi que le pouls. Le pouls gauche reste aussi fort que le droit.

Quelques râles humides aux deux bases des poumons.

Le foie est moins douloureux. L'appétit revient.

Quantité d'urine : 2 litres. Pas d'albumine.

Le 11. On a continué le traitement en interrompant un jour sur trois ou quatre. L'amélioration continue. Le cœur bat régulièrement. Plus d'intermittences.

La dyspnée est beaucoup moins intense. Il subsiste encore quelques râles humides aux bases. La respiration pénètre plus facilement. Le malade se trouve très bien des inhalations de pyridine.

La quantité d'urine se maintient entre 1 et 2 litres, sans trace d'albumine.

Le 25. L'état du malade était satisfaisant jusqu'à ces jours derniers, où on a interrompu la médication. L'inappétence est alors survenue. Le malade se trouve plus faible. L'oppression s'est accrue de jour en jour. Les râles sont plus abondants et la toux plus fréquente.

La langue est blanche, et il y a de la tendance à la constipation.

Les battements du cœur sont devenus irréguliers et sourds. Le pouls a perdu de sa force, et les deux pouls sont de nouveau inégaux.

Quantité d'urine : 1 litre. Pas d'albumine.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine, 1 litre de lait.

Le même traitement est continué pendant cinq jours consécutifs.

Le 30. L'amélioration a reparu. Le cœur et le pouls se sont de nouveau régularisés et ont repris de la force. Le malade se lève tous les jours et marche sans être oppressé. La respiration est facile et s'étend dans tout le poumon qui conserve encore quelques râles humides aux bases.

L'appétit est bon. Le malade ne se plaint que d'une douleur au niveau de la région hépatique, douleur qui disparaît au bout de quelques jours.

Le traitement par le sulfate de spartéine continué pendant quelques jours avec deux ou trois inhalations de pyridine par jour remet tout à fait le malade sur pied, et il peut sortir en bon état dans les premiers jours de février.

Cœur forcé. — Dégénérescence du myocarde sans lésions valvulaires.

D..., Gustave, trentre-quatre ans, bouvier. Entré le 15 décembre 1885, salle Saint-Christophe, n°4, Hôtel-Dieu.

Pas d'antécédents dans la famille. Pas de maladies antérieures : ni rhu-

matismes, ni syphilis. Alcoolisme : cauchemars, rêves agités. Métier très fatigant. Tous les jours, il devait fournir de longues marches pour conduire des bestiaux. Il y a trois ans, il commença à se sentir oppressé. Il se fatiguait plus rapidement que d'habitude et ressentait des palpitations, accompagnées quelquefois de vertiges. Pas d'œdème des membres inférieurs. Vers cette époque, il eut pendant une nuit une hémoptysie. Il rendit environ 1 litre de sang noir. Pendant les trois semaines qui suivirent, il continua à cracher du sang en toussant. En même temps, il ressentit de grandes douleurs dans la région lombaire.

La quantité d'urine était normale. Il entra alors à l'hôpital Lariboisière, où il fut traité par des ventouses scarifiées sur les lombes, et la digitale. Il quitta l'hôpital au bout de six semaines.

Un an plus tard, il fut repris d'oppression, de palpitations et de douleurs dans les reins. Cette fois, ses chevilles enflèrent. Il éprouva alors des crampes très douloureuses dans les membres inférieurs. Pas de crachements de sang. Les urines étaient plus foncées, mais non diminuées. Il entra alors à l'Hôtel-Dieu, où il fut traité par la digitale. Au bout de deux mois, il quitta l'hôpital.

Il y a sept ou huit mois, tous les phénomènes précédents reparurent. De plus, il ressentit de la gêne dans l'abdomen qui, dit-il, gonflait parfois au point de l'empêcher de respirer. Pas de constipation ni de diarrhée. Le foie devint douloureux, et, pendant quelques jours, le malade eut de l'ictère. OEdème malléolaire, le soir.

C'est dans cet état qu'il entre de nouveau à l'Hôtel-Dieu. Il n'est pas trop amaigri. Le teint est pâle ainsi que le reste du corps. Le malade a l'air très fatigué. Il ne peut faire dix pas sans être essoufflé et en proie à des palpitations violentes. Les crachats contiennent quelques filets d'un sang noir.

Poumons. — A la percussion on ne constate rien d'anormal, si ce n'est un peu d'exagération de la sonorité des deux côtés du sternum et une légère submatité aux deux bases. A l'auscultation, on ne trouve rien aux sommets : les bases sont occupées par des râles humides abondants qui remontent jusqu'au deux tiers de la hauteur des poumons.

Cœur. — A l'inspection de la poitrine, on voit au niveau de la région précordiale un soulèvement de la paroi thoracique jusque dans le sixième espace intercostal, isochrone à la pulsation cardiaque.

D'autres battements apparaissent, mais moins prononcés au niveau de l'appendice xiphoïde. La pointe du cœur bat dans le septième espace intercostal. A la percussion, on constate que le cœur est considérablement augmenté de volume : la matité longitudinale va du troisième espace intercostal jus-

qu'au-dessous du sixième. La matité transversale s'étend depuis deux travers de doigt en dehors du bord gauche du sternum jusqu'à un travers de doigt en dehors du mamelon gauche. A l'auscultation pas de bruit de souffle, ni à la pointe, ni à la base.

Le cœur bat d'une façon tout à fait désordonnée. Il est impossible de compter les pulsations, même après un long repos.

Le pouls arythmique, comme le cœur, est presque imperceptible. Les artères sont très athéromateuses.

Le foie est augmenté de volume et douloureux à la pression.

La rate est normale, doûloureuse aussi.

Quantité d'urine en vingt-quatre heures : 600 c. c., pas d'albumine, couleur assez foncée.

Diagnostic : Cœur forcé, dégénéré. Asystolie avec stases généralisées. Pas de lésions valvulaires.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine. Pas de lait, ni de tisanes.

Le pouls pris au sphygmographe cinq heures après la prise du médicament est un peu relevé. La palpitation digitale dénote aussi cet accroissement.

17 décembre. L'auscultation relève la régularisation du cœur, non complète il est vrai. Toutes les quatre ou cinq pulsations, on en trouve une avortée suivie de quelques irrégularités.

L'amplitude du pouls est totalement accrue et la régularité accentuée, quoiqu'elle ne soit pas complète vingt-quatre heures après 10 centigrammes de sulfate de spartéine.

Le malade se sent moins oppressé. Les bases des poumons sont toujours occupées par des râles humides.

Quantité d'urine : 1,500 c. c., plus pâle qu'hier. Pas d'albumine.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine, 15 grammes de sommités fleuries de genêt en infusion dans 1 litre d'eau.

Le 18. Le malade semble fatigué. Il a de la tendance à la somnolence. Il a vomi pendant la nuit des matières bilieuses. Toutefois, l'oppression est moindre. La régularisation relative des battements du cœur se maintient ainsi que celle du pouls. L'œdème des membres a disparu.

Quantité d'urine : 1,700 c. c.

Prescription : Suppression du sulfate de spartéine. Infusion de 20 grammes de fleurs de genêt.

Le 19. Le malade n'a pas eu de vomissements. Il a bien dormi et se trouve reposé. La face est un peu colorée et l'appétit est revenu. Le cœur et le pouls

accusent toujours une régularité qui n'est pas encore complète. Les impulsions cardiaques sont moins violentes. Le foie n'est plus aussi douloureux.

Quantité d'urine : 2,900 c. c.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine et 15 grammes de fleurs de genêt.

Le 20. L'amélioration continue. Le cœur et le pouls sont comme hier. Toujours des râles humides aux bases des poumons ; mais l'oppression est bien moindre. Le malade peut marcher sans être aussitôt essoufflé comme auparavant. L'œdème malléolaire ne reparaît pas.

Quantité d'urine : 3,200 c. c.

Prescription : Suppression de tout médicament. Lait, 2 litres.

Le 21. Rien de changé du côté du cœur et des poumons.

L'urine a diminué de quantité : 1,800 c. c.

Prescription : 1 litre de lait.

Le 22. Le malade est plus oppressé. Il a ressenti des palpitations, le pouls est très petit.

Quantité d'urine : 1,500 c. c. Pas d'albumine.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine. 1 litre de lait.

Le 23. Le pouls s'est relevé, mais il est toujours irrégulier. Pas de palpitations. L'oppression diminue. Le malade tousse un peu et crache abondamment. Pas de sang dans les crachats.

Quantité d'urine : 3,000 c. c.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine. 1 litre de lait. Tisane.

Le 24. L'amélioration se maintient. La pointe du cœur semble remonter ; elle ne bat plus que dans le sixième espace intercostal.

Quantité d'urine : 3,200 c. c.

Prescription : Suppression de la spartéine. Lait. Tisane pendant trois jours.

Le 27. L'oppression a reparu et s'accroît de jour en jour. Palpitations. Irrégularité du cœur plus grande. Pouls petit. Vertiges. Anorexie.

Quantité d'urine : 1,200 c. c.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine, infusion de 15 grammes de fleurs de genêt. Pas de lait, ni de tisane.

Le 28. Diminution de l'oppression. Pouls plus fort. Pas de palpitations ni d'éblouissements. Le malade demande à manger.

Quantité d'urine : 2,100 c. c.

On est obligé de suspendre le traitement pendant deux jours. Le sulfate de spartéine et les fleurs de genêt manquant à la pharmacie.

La dyspnée est revenue. Le cœur faiblit de nouveau ainsi que le pouls.

La quantité d'urine est tombée à 1 litre.

Prescription : 10 centigrammes de spartéine et une infusion de 15 grammes de fleurs de genêt.

Le 31. L'amélioration a reparu. Cœur et pouls relevés. Oppression moindre. Les râles ont diminué notablement.

Quantité d'urine : 2,200 c. c.

7 janvier. Le malade a continué à prendre 10 centigrammes de sulfate de spartéine par jour en interrompant un jour sur trois. Plus de palpitations ni d'éblouissements. Pouls moyen, mais toujours irrégulier. Plus de douleurs ni dans les reins ni dans le foie. Les poumons se dégagent. Bon appétit. La face est colorée.

Quantité d'urine : 1,800 c. c.

Le 10. Le sulfate de spartéine a été supprimé depuis trois jours. Le malade n'a pris que de l'infusion de fleurs de genêt. Il continue à mieux aller. Le cœur bat presque régulièrement au repos. Il est encore un peu désordonné quand le malade se donne du mouvement, mais cette arythmie n'a rien de comparable avec ce qu'elle était le jour de son entrée.

Quantité d'urine : 2 litres.

Le 15. Le malade n'a pris que de l'infusion de genêt depuis cinq jours. Son état est le même que le 10.

Quantité d'urine : 2,100 c. c.

Le 26. L'amélioration se maintient. La matité précordiale semble avoir diminué. Un rhume, contracté il y a quelques jours, empêche le malade de quitter l'hôpital.

Il sort en bon état le 1er février, pour aller à Vincennes.

Ces observations présentent toutes deux l'ensemble du cœur forcé, observé par Peacok chez les mineurs des Cornouailles, par Clifford Allbutt chez des ouvriers exposés à de grandes fatigues, par Thurn et Froentsel chez les soldats allemands, surmenés par de longues marches, par Myers dans l'armée anglaise, par Dacosta dans l'armée américaine; elles rappellent les faits de Biermer relatifs aux bûcherons de Tubingue qui meurent d'inanition, de fatigues excessives et du cœur forcé.

Nous n'avons pas à discuter les diverses causes qu'ont invoquées les auteurs précités pour expliquer la production de cette affection, cela nous entraînerait trop loin. Nous croyons, avec le Dr Sée, que cette asthénie cardiaque dépend de la dystrophie générale qui atteint tous les muscles, par suite d'une mauvaise alimentation, d'une hygiène défectueuse, souvent d'abus alcooliques. La fatigue seule, en effet, n'est pas une condition suffisante pour produire la

déchéance fonctionnelle chronique d'un muscle. Le travail, dit le Dr Sée, fait respirer le muscle ; il n'use pas son tissu ; car on ne retrouve pas plus de produits d'usure, c'est-à-dire plus d'urée dans les urines, après un exercice prolongé, après des efforts répétés, que dans l'état sain. Avec une nourriture convenable, le muscle conserve sa force ordinaire ou s'hypertrophie quand il a à vaincre des obstacles. Mais si ce muscle ne reçoit pas la quantité d'hémoglobine nécessaire à son entretien, à sa respiration, ou si cette hémoglobine est altérée, il ne tardera pas à fléchir et, dans le cas particulier qui nous occupe, c'est le cœur qui succombe à la lutte, sans aucune lésion préalable ni du côté des valvules ni du côté des vaisseaux. On expliquerait difficilement dans ces cas l'hypertrophie cardiaque, nous entendons l'augmentation de nombre et de volume des éléments contractiles, alors que ceux déjà existants ne reçoivent même pas de quoi s'entretenir. La dégénérescence fibreuse ou granulo-graisseuse des fibres musculaires et par suite la dilatation du cœur est bien plutôt admissible. De là l'augmentation de la matité précordiale, la dyspnée et les palpitations au moindre effort, se produisant même pendant la nuit, l'affaiblissement général, symptômes primordiaux qui se manifestent chez les surmenés. Les phénomènes plus ou moins généralisés de l'asystolie apparaissent bientôt. Quelquefois, comme chez le malade de cette observation, on a affaire à de véritables accès d'asthme cardiaque. Le diagnostic devient alors embarrassant et ce n'est que par l'ordre d'apparition des symptômes précités qu'on peut distinguer ce genre d'asthme de l'asthme proprement dit.

Dès le lendemain de l'administration de 10 centigrammes de sulfate de spartéine, la force du cœur était considérablement accrue, les battements étaient devenus tout à fait réguliers et ne présentaient plus aucune intermittence ; l'inégalité des deux pouls avait disparu, le cœur ayant acquis assez d'énergie pour vaincre l'obstacle au cours du sang constitué, sans doute, par l'état athéromateux des artères du côté gauche. Mais, fait curieux relevé par le sphygmographe, le pouls avait pris, à droite comme à gauche, le rythme bigéminé qui consiste, d'après Sommerbrodt, dans la prolongation notable de la diastole cardiaque après deux pulsations normales successives, ou bien, d'après Knoll et Boehm, en ce qu'une diastole sur deux est incomplète et qu'une systole sur deux est prématurée. Quoi qu'il en soit de l'interprétation pathogénique de cette forme du pouls, signalée par Lorrain chez des malades soumis à l'influence de la digitale, nous nous contentons de faire remarquer ce fait qui se produisit tout le temps que nous eûmes le malade sous les yeux.

Comme on a pu le voir, l'infusion de fleurs de genêt, très bien supportée,

en même temps qu'elle augmentait de plus du triple en deux jours la quantité des urines, faisait disparaître l'albumine qu'elles contenaient.

Nous devons dire aussi que les inhalations de pyridine furent un puissant adjuvant à la disparition de la dyspnée.

Hypertrophie cardiaque de croissance. — C..., dix-huit ans, peintre, entre le 22 décembre 1885, salle Saint-Christophe, n° 25, Hôtel-Dieu.

Entré à l'hôpital pour une amygdalite légère datant de huit jours. En l'interrogeant, on apprend qu'il est sujet à des palpitations fréquentes et assez fortes quand il court ou marche vite, quand il fait un exercice un peu violent. Cela remonterait à un an à peu près. A cette époque il aurait beaucoup grandi. Comme antécédents, on ne trouve rien chez ses ascendants ni dans son enfance. Aucune affection cardiaque dans sa famille. Le malade paraît avoir la vigueur de son âge. Il n'est pas amaigri. Pas d'œdème malléolaire. Céphalalgies fréquentes, siégeant surtout dans toute la partie antérieure de la tête.

Cœur. — Augmenté de volume. Diamètre de la matité transversale : 4 centimètres, diamètre vertical : 5c5. Les battements sont forts, l'impulsion est énergique. Il existe un faux pas toutes les 40 ou 50 secondes. Souffle systolique un peu au-dessous de l'orifice aortique ne se propageant pas dans les vaisseaux.

Pouls. — Le doigt reçoit une impulsion vive et forte suivie aussitôt d'une dépression de l'artère. Soixante-huit pulsations par minute. Régulier sauf un faux pas de temps en temps comme au cœur, surtout quand le malade a pris quelque exercice.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine.

2 janvier 1886. Le malade a très bien supporté le médicament. Il ne se plaint plus aussi fréquemment de palpitations, même après une marche ou une montée rapides. Les faux pas du cœur ont complètement disparu. Le souffle systolique s'entend à peine.

Le pouls est moins dépressible au doigt. La ligne de descente de la courbe sphygmographique est plus soutenue.

Le 5. La même prescription a été observée. L'amélioration se maintient. La céphalalgie a diminué beaucoup de fréquence et d'intensité. Le pouls est le même que précédemment. La matité cardiaque semble un peu diminuée.

On supprime tout médicament.

Le 9. Depuis deux jours les palpitations se font sentir plus intenses et plus fréquentes. Violent mal de tête avec éblouissements, le malade réclame le médicament.

Le 12. La reprise quotidienne du sulfate de spartéine à la dose de 15 cen-

tigrammes a fait de nouveau disparaître les palpitations et l'oppression.

Plus de mal de tête.

Le 19. Le même traitement suivi jusqu'à ces derniers jours a continué ses bons effets. Les palpitations, la céphalalgie n'ont pas reparu.

Les bruits du cœur sont moins éclatants. La pointe dépasse à peine le cinquième espace intercostal.

Le malade quitte l'hôpital en bon état.

Les trois signes de l'hypertrophie de croissance décrits par M. le professeur Sée, savoir : Augmentation de volume du cœur, souffle systolique, arythmie, se retrouvent ici. De plus, à la tachycardie se joignait la forme céphalalgique, très fréquente dans cette affection. Le sulfate de spartéine n'a point tardé à atténuer, puis à faire disparaître ces causes de malaise. L'avantage que présente cette substance sur la digitale dans ces cas où le traitement doit être suivi pour ainsi dire journellement pendant longtemps, c'est qu'elle n'épuise pas rapidement le cœur comme le fait cette dernière et qu'elle n'a pas comme elle d'action fâcheuse sur les organes digestifs.

Hypertrophie de croissance. Rétrécissement mitral. Chloro-anémie. — B..., Rosine, dix-huit ans, bandagiste, entre le 12 janvier à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte-Jeanne, n° 12 *bis*.

Rien à noter dans les antécédents du côté de sa famille. Dans son enfance, elle a eu souvent des bronchites et des maux de gorge. Elle a été réglée à onze ans; depuis, les règles étaient venues à époque fixe tous les mois, jusqu'à il y a deux ans. A cette époque, elle perdit sa mère et ressentit de grands chagrins de cette perte. Elle maigrit beaucoup alors et grandit rapidement. Elle devint mal réglée, elle perdait abondamment tous les quinze jours. En même temps, elle commença à éprouver des palpitations, de l'oppression au moindre effort. Fréquemment elle avait des vertiges et souffrait de maux de tête continuels, sans vomissements. Puis ses chevilles enflèrent. Elle entra alors à l'hôpital Tenon où elle fut traitée par les toniques, le fer, la viande crue. Elle sortit de l'hôpital au bout de deux mois, non guérie, mais un peu améliorée ; il y a deux mois, elle éprouva une grande faiblesse tous les soirs, et de nouveau ses jambes enflèrent. Elle devint très émotionnable ; elle se faisait du chagrin et pleurait sans motif.

Les palpitations devinrent plus fréquentes (se produisant même pendant la nuit), et souvent des points douloureux dans les côtés la faisaient souffrir. Quelquefois elle avait des vertiges, des étourdissements. Dans ces derniers temps, elle était tombée deux fois avec perte complète de connaissance, sans mouvements convulsifs. Avant de tomber, elle entendait une espèce de sifflement dans les oreilles.

Elle entre alors à l'Hôtel-Dieu. La face est pâle, les lèvres décolorées. Pas d'appétit. Elle ne tousse pas. Pas d'albumine dans les urines, dont la quantité journalière est normale. Rien dans les poumons. Les urines sont normales. Pas d'albumine.

Cœur. — Le cœur est augmenté de volume. La pointe descend jusqu'au-dessous du sixième espace intercostal suivant la ligne mamelonnaire.

A l'auscultation : Bruits sourds, mais forts, souffle systolique à la base, dont le maximum est au niveau de l'orifice pulmonaire et se propageant dans les vaisseaux du cou. Un autre souffle systolique de timbre différent s'entend, mais moins nettement, à l'orifice aortique. A la pointe, dédoublement du deuxième temps sans souffle net.

On trouve une systole avortée toutes les quinze ou dix-huit pulsations.

Le pouls est fort, mais très dépressible. Le doigt ressent une brusque impulsion, puis l'artère semble fuir immédiatement.

Prescription : 10 centigrammes de sulfate de spartéine, 300 grammes de viande crue par jour.

Le 14. La malade a senti moins vivement les palpitations.

Le souffle de la base persiste, mais le souffle à maximum aortique est plus accentué que la veille.

Le dédoublement du deuxième temps a disparu complètement et a fait place à un roulement présystolique bien net à la pointe, se propageant du côté de l'aisselle.

On ne trouve plus aucun faux pas ni au cœur ni au pouls, qui n'est pas autrement modifié. Les bruits du cœur sont plus nets.

Le 15. 10 centigrammes de spartéine. Les palpitations s'atténuent de plus en plus. Pas de céphalalgie depuis hier. Rien de changé à l'auscultation. La malade se plaint d'un peu de douleur à l'estomac, qui est légèrement distendu.

Le 17. On a supprimé la spartéine pendant deux jours à cause de l'estomac. L'amélioration n'en persiste pas moins. La malade monte facilement les escaliers sans être aussitôt essoufflée. Les signes stéthoscopiques sont toujours les mêmes. Cependant le souffle s'entend moins dans les vaisseaux. Les palpitations ne surviennent plus qu'à de rares intervalles, mais jamais pendant la nuit. Plus de points de côté. La malade se sent plus de forces. Le pouls est plus large, la pulsation moins brusque.

Le 22. Le sulfate de spartéine n'a pas été repris, la viande crue seule a été continuée. La malade se plaint de nouveau de la fréquence et de la douleur des palpitations. Points de côté. Le souffle anémique est considérablement diminué, les autres persistent, mais s'entendent moins nettement. Les

intermittences ont reparu ; il s'en produit environ *une* par minute. La face est plus colorée. Plus de douleurs d'estomac.

Le 24. La malade n'a pas encore repris de spartéine. Le dédoublement du deuxième bruit a reparu et l'on entend à peine le souffle systolique à maximum aortique. Hier soir un peu d'œdème malléolaire (elle était restée levée pendant une grande partie de la journée). Les intermittences sont beaucoup plus fréquentes. Céphalalgie violente. Dyspnée après la marche.

Le 28. Depuis quatre jours, la malade a repris 10 centigrammes de sulfate de spartéine journellement. L'amélioration du côté du cœur s'est reproduite. Le dédoublement du deuxième temps a de nouveau disparu ; en revanche, le mouvement présystolique s'entend très bien. Intermittences très rares. Les palpitations sont moins fréquentes et moins vives. Les douleurs intercostales persistent.

Le 30. On a continué la spartéine. L'amélioration s'accentue. Le souffle anémique s'entend à peine. Les autres souffles sont toujours marqués. On ne trouve plus d'intermittences ni au cœur ni au pouls. Ce dernier est fort et large, septante pulsations à la minute. Plus de vertiges ni de céphalalgie. La face et les lèvres ont repris des couleurs. La pointe du cœur bat dans le cinquième espace intercostal.

Après quelque temps du même traitement, la malade se trouve en assez bon état pour quitter l'hôpital.

Le retour progressif à l'état antérieur quelques jours après la cessation du traitement, puis l'amélioration se manifestant de nouveau sous l'influence du médicament sont une preuve péremptoire de l'action favorable de la spartéine sur le fonctionnement du cœur. Au premier examen, l'augmentation de la matité précordiale, coïncidant avec la vive impulsion ressentie par le doigt explorant l'artère radiale, pouvait faire croire à une hypertrophie réelle du ventricule gauche et juger intempestif un traitement destiné à accroître la force contractile du cœur. Mais l'analyse des phénomènes stéthoscopiques et sphygmiques prouve qu'il y a autre chose que l'hypertrophie, si tant est qu'elle existe. Le cœur se contracte trop brusquement, il manque de la tonicité qui soutient la contraction et permet à l'ondée sanguine de distendre progressivement, et non par saccades, les artères qui sont sans doute, elles aussi, privées en partie de leur tonicité. De là le choc violent, suivi de la sensation de vide, éprouvé par le doigt à chaque systole cardiaque. Le tracé sphygmographique pris avant le traitement rend très bien compte de ce phénomène. Il était donc bien indiqué de prescrire un médicament tonique. Peu à peu, en effet, le pouls devint plus large et l'artère ne s'aplatissait plus sous le doigt, après quelques doses de spartéine.

Insuffisance mitrale. — Anémie. — Dur..., Augustine, cuisinière, trente-six ans, entre, le 12 janvier 1886, à l'Hôtel-Dieu. Pas d'antécédents héréditaires. Cette femme n'avait jamais été malade avant l'âge de vingt-quatre ans. Elle eut alors une attaque de rhumatisme articulaire aigu, qui dura près de deux mois. A vingt-cinq ans, elle eut la fièvre typhoïde. Ce ne fut que pendant sa première grossesse et après l'accouchement qu'elle commença à éprouver des palpitations; souvent alors, elle avait des maux de tête et digérait mal, surtout quand elle se fatiguait plus que d'habitude. Il y a trois mois, elle commença à tousser sans avoir jamais remarqué de trace de sang dans ses crachats. En même temps, elle observa que ses pieds enflaient le soir. Pas d'oppression notable. Le mois dernier, ses règles ne vinrent qu'avec quinze jours de retard et, ces jours derniers, elle eut une perte qui l'affaiblit beaucoup.

Le 13, on constate, à son arrivée, que la malade est faible, pâle; elle souffre de palpitations et est fort oppressée. Les urines sont normales.

Poumons. — Quelques râles humides aux bases; rien aux sommets.

Foie normal.

Estomac un peu distendu, douloureux à la pression.

Cœur. — Pas d'augmentation de la matité. La pointe bat dans le cinquième espace intercostal. Souffle systolique avec maximum à la pointe, assez rude, se propageant du côté de la base. Au niveau de l'orifice pulmonaire, on entend un souffle très prolongé, râpeux, qui s'accentue plus encore si l'on fait asseoir la malade et se propage dans les vaisseaux du cou. Toutes les sept ou huit pulsations, on entend un faux pas du cœur.

Le pouls est assez fort et on y retrouve les intermittences constatées à l'auscultation.

Diagnostic : Insuffisance mitrale. Cœur forcé. Peut-être un peu de péricardite sèche.

Prescription : 15 centigrammes de sulfate de spartéine, 300 grammes de viande crue.

Le 14. La malade n'a éprouvé aucun inconvénient après l'absorption du médicament. Elle se trouve moins oppressée et respire plus tranquillement. Le mal de tête a disparu et les palpitations se font moins sentir. Elle a bien dormi et demande à manger.

A l'auscultation, on constate que le souffle de la pointe est plus net qu'hier. Le souffle râpeux de la base existe toujours, mais il semble un peu abaissé. Les intermittences ont complètement disparu au cœur et au pouls.

Le 19. Le même traitement a été continué. Plus de palpitations ni d'oppression. Sommeil tranquille. Bonnes digestions. Souffle systolique de la pointe

toujours très net. Le souffle de la base s'entend à peine, que la malade soit couchée ou assise. Les douleurs d'estomac ont disparu.

Le 23. Le sulfate de spartéine a été supprimé progressivement. L'état de la malade est satisfaisant. Elle ne ressent plus ni palpitations ni oppression. Plus de souffle à la base ni dans les vaisseaux. Le cœur et le pouls sont forts et réguliers.

Elle sort en bon état, le 26 janvier.

La suppression des intermittences, due à la faiblesse du myocarde, et le renforcement du cœur et du pouls, sont encore manifestes chez cette malade comme résultat du traitement par la spartéine.

Dans les affections cardiaques latentes et presque toujours méconnues qui accompagnent si souvent la chlorose, la spartéine est surtout utile en faisant apparaître les signes stéthoscopiques qui peuvent mettre le médecin à l'abri de l'erreur lorsque les malades ne présentent d'autres signes qu'un peu d'œdème malléolaire, le soir, ou un peu de dyspnée, des palpitations peu intenses.

Avec le Dr Sée, le Dr Legris résume comme suit les indications thérapeutiques de la spartéine qui doit être employée :

Chaque fois que le myocarde a fléchi, soit parce qu'il a subi une altération de son tissu, soit parce qu'il est devenu insuffisant pour compenser les obstacles à la circulation ;

Lorsque le pouls est irrégulier, intermittent, arythmique. Il ne sera impossible d'obtenir la régularisation parfaite que dans les cas où l'arythmie ou les intermittences seront le résultat soit d'une dégénérescence du myocarde trop avancée, soit de l'état athéromateux des artères coronaires.

Tous les états d'affaiblissement général de l'organisme, dans lesquels se manifeste l'asthénie cardiaque, sont justiciables du sulfate de spartéine, — qu'il y ait ou non lésion du myocarde ou des valvules —, une circulation active du sang étant très favorable au relèvement des forces.

La rapidité avec laquelle apparaissent les effets du sulfate de spartéine constitue une précieuse ressource dans les cardiopathies réclamant une action immédiate, dans les cas d'attaque d'asystolie, par exemple, et doit le faire préférer aux autres médicaments cardiaques, en particulier à la digitale, dont l'action est si tardive.

Dans les cardiopathies avec hydropisie, on associera au sulfate de spartéine l'infusion de fleurs de genêt, comme diurétique, à la dose de 10 à 25 grammes par jour pour un litre d'eau.

Dans les dyspnées cardiaques, le malade se trouvera très bien de l'emploi du sulfate de spartéine concurremment avec l'iodure de potassium et les inhalations de pyridine.

Le Dr Maslowsky, qui a expérimenté la spartéine dans trois cas d'affections cardiaques à la période de la non-compensation, se croit autorisé à formuler les conclusions suivantes :

A dose modérée, la spartéine stimule l'activité cardiaque, rend la plénitude au pouls et diminue de quelques battements seulement, le nombre des pulsations;

Son action est rapide;

Le rythme des battements cardiaques ne devient pas entièrement régulier sous l'influence du médicament;

La quantité d'urine éliminée s'élève;

Le médicament ne s'accumule pas et ne détermine pas de phénomènes fâcheux.

Nous ne connaissons pas de contre-indications à l'administration de ce médicament; il n'a pas d'effets de cumul, pas d'action nocive sur les organes digestifs ni sur le système cérébro-spinal, à dose modérée. On peut donc l'employer pendant longtemps sans interruption et si, chez un malade soumis au traitement de la digitale, par exemple, on ne veut pas perdre, pendant les intervalles obligatoires de cet agent, les bénéfices acquis, on remplira avantageusement ces intervalles avec le sulfate de spartéine.

Doses, formules. — La spartéine est employée à l'état de sulfate; on l'administre à des doses qui varient, suivant les cas, de 5 à 25 centigrammes par jour. La dose ordinaire est de 10 à 15 centigrammes. Mais il est certaines affections cardiaques, certains états particuliers du malade où ce chiffre serait trop élevé, d'autres, au contraire, où il ne produirait que des effets insuffisants.

Le médecin devra toujours baser ses prescriptions sur la susceptibilité de ses malades.

Capsules.

Sulfate de spartéine . . . . 1 gramme.

Faire 10 capsules à enveloppe élastique. Chaque capsule contient 10 centigrammes.

Sirop.

Sirop de menthe	200 grammes.
Eau.	Q. s.
Sulfate de spartéine	50 centigrammes.

Chaque dose de 20 grammes de sirop contient 5 centigrammes de sulfate de spartéine.

Solution. (D[r] Sée.)

Sulfate de spartéine	1 gramme.
Eau distillée	100 grammes.

On fait prendre pendant les repas 2 ou 3 cuillerées à café de cette solution pendant vingt-quatre heures.

Effets toxiques. — En donnant l'étude physiologique de la spartéine, nous avons fait connaître l'action toxique de cette substance. De Rymon, qui a fait de nombreuses expériences sur les animaux, divise en deux phases ou deux périodes bien distinctes l'empoisonnement qui suit son absorption à doses suffisantes.

La première débute par des tremblements généraux qui vont s'accentuant de plus en plus, de l'incoordination des mouvements et de la marche et surtout une augmentation des réflexes, des convulsions tour à tour toniques et cloniques, puis l'impuissance motrice arrive. C'est, au début, la perte de l'équilibre, des affaissements soudains et des chutes répétées sur les membres antérieurs qui se refusent à tout service, des efforts inutiles pour se relever, une dilatation extrême de la pupille. En même temps que la respiration s'embarrasse, nous voyons la circulation se troubler, les battements du cœur, accélérés au début, ensuite ralentis, devenir faibles, impossibles à compter.

Enfin, arrive la période ultime ; celle-ci est caractérisée par un affaissement graduel, la disparition de l'irritabilité réflexe, l'indifférence de l'animal à ce qui se passe autour de lui. Enfin, les mouvements respiratoires qui, précédemment, étaient déjà superficiels et ralentis, finissent par cesser complètement, les battements du cœur diminuent de fréquence et disparaissent à leur tour après quelques minutes. Survient la mort au milieu de convulsions générales analogues à celles que l'on observe dans l'asphyxie.

SPIGELINE.

Dudley a trouvé cet alcaloïde dans les racines du *Spigelia marilandica*. Il se présente sous forme de masse cristalline soluble dans l'eau, précipitable en blanc par l'iodure double de mercure et de potasse. Le précipité est soluble dans les acides, l'alcool, l'éther; insoluble dans un excès de précipitant.

La spigeline est volatile; elle donne un précipité blanc avec l'acide métatungstique.

Extraction. — On distille les racines de la plante avec un lait de chaux. Le liquide distillé est reçu dans de l'acide chlorhydrique étendu.

La solution est évaporée à siccité au bain-marie. Le résidu soumis à l'action

de l'alcool absolu, la solution alcoolique est filtrée et abandonnée à l'évaporation qui abandonne l'alcaloïde.

STRYCHNINE. $C^{42}H^{22}Az^{2}O^{4}$.

Dans le premier volume, nous avons longuement parlé de la strychnine et de sa découverte. Nous ne referons pas l'historique de cette base.

La strychnine existe dans différentes espèces du genre *Strychnos*, notamment dans la noix vomique, dans l'écorce du vomiquier, dans la fève de Saint-Ignace, dans le bois de couleuvre, etc.; elle est ordinairement accompagnée de la brucine et quelquefois de l'igasurine.

D'après l'opinion la plus répandue, ces trois bases seraient dans les strychnos en combinaison avec l'acide igasurique.

Propriétés chimiques et physiques. — Claus et Glassner ont proposé la formule $C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}$ en s'appuyant sur l'analyse d'un produit purifié avec soin et fondant sans décomposition à 284°, et surtout sur celle de son chloroplatinate. Par suite de son parfait accord avec les analyses des différents dérivés de la strychnine, plusieurs auteurs ont proposé de l'adopter en la substituant à l'ancienne formule.

La strychnine est incolore; elle n'a pas d'odeur. Sa saveur est d'une amertume insupportable et qui a quelque chose de métallique. Une liqueur qui ne contient que 1/600,000 de strychnine possède encore une saveur caractéristique très appréciable.

Par l'évaporation spontanée de sa solution alcoolique, elle cristallise en octaèdres ou en prismes à quatre pans terminés par des pyramides à quatre faces. Selon Clarke, la densité des cristaux est égale à 1.359 à 18°.

Soumis à l'action de la chaleur, ces cristaux fondent vers 300° et se décomposent. Avec quelques degrés de plus, ils commencent à charbonner. Ils sont anhydres et ne se volatilisent pas.

La solubilité de la strychnine varie avec les dissolvants; elle est généralement peu soluble dans les dissolvants neutres. L'alcool à 90° est considéré comme son meilleur dissolvant.

Les nombres suivants représentent les chiffres de solubilité admis généralement.

Elle est soluble dans environ 7,000 parties d'eau froide ou 6,677 parties d'eau à 10° et 2,500 parties d'eau bouillante. D'après Dragendorff :

100 parties	de benzine dissolvent .	0.607	de strychnine.
—	d'alcool amylique . .	0.55	—
—	d'éther	0.08	—
—	d'alcool à 95° p. c. .	0.936	—

Les huiles essentielles dissolvent facilement la strychnine, tandis que les huiles grasses ne la dissolvent pas d'une manière sensible.

Elle se dissout dans le chloroforme.

En solution alcoolique, elle dévie fortement à gauche le plan de la lumière polarisée.

Selon Hoorweg, le pouvoir rotatoire de la strychnine est très variable avec le dissolvant, car en solution dans l'alcool amylique, il est à peu près le double de ce qu'il est en solution alcoolique ou chloroformique.

La strychnine, dissoute dans une petite quantité d'acide sulfurique et traitée par le permanganate de potasse jusqu'à ce que celui-ci ne soit plus décoloré, au bout de quelques minutes s'oxyde facilement et donne un acide particulier, l'acide strychnique. La liqueur est filtrée et le précipité d'oxyde de manganèse est épuisé par l'eau. Les liqueurs réunies sont traitées par le sulfate de cuivre, qui donne un abondant précipité vert clair. On le lave à l'eau, on le filtre et on le sèche. Pour avoir l'acide libre, on le décompose par l'hydrogène sulfuré après l'avoir mis en suspension dans l'alcool. L'acide strychnique ainsi obtenu forme une masse blanche incristallisable, peu soluble dans l'eau et dans l'éther, soluble dans l'alcool, les acides et les bases; récemment précipité, il se colore au contact de l'air.

Le même acide se produit quand on oxyde la strychnine par l'acide chromique ou par l'eau oxygénée concentrée. Ce dernier réactif, en solution étendue, donne une nouvelle base dérivant de la strychnine avec perte d'acide formique.

En employant un grand excès de permanganate, on obtient un acide cristallisé fusible à 194-195°, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine et qui paraît être un acide carbopyridique.

Action des acides azotique et sulfurique sur la strychnine. — L'action de l'acide nitrique fumant sur la strychnine donne la *dinitrostrychnine*, qui est presque insoluble dans l'eau, l'éther, la benzine et le chloroforme; elle est soluble dans l'alcool, qui par évaporation la dépose en cristaux plats jaune orange fusibles à 226°; elle s'altère facilement sous l'influence de la chaleur, surtout en présence d'un excès d'ammoniaque. Ses sels sont peu solubles dans l'eau, solubles dans les acides concentrés. L'eau les précipite de ces solutions et cette précipitation est fortement activée par l'agitation. Lorsqu'on met dans un verre de montre une petite quantité de dinitrostrychnine, 1 goutte d'eau et 1 goutte d'acide chlorhydrique, le tout se dissout d'abord; mais si l'on frotte avec une baguette, il apparaît d'abord un précipité et bientôt le tout se prend en une masse solide. Cette réaction, d'une extrême sensibilité, se produit pour tous les sels de dinitrostrychnine et peut servir à caractériser

la strychnine dans les cas où celle-ci est mélangée à des matières colorées qui ne permettent pas d'employer la recherche par le bichromate. Dans ce cas, on dépose dans un verre de montre 1 goutte d'acide nitrique fumant, puis une petite quantité de la matière à essayer. Lorsque le tout est dissous, on ajoute 1 ou 2 gouttes d'eau et l'on voit apparaître par l'agitation le précipité caractéristique. Pour préparer la dinitrostrychnine, on dissout 60 grammes de strychnine dans 300 grammes d'acide nitrique fumant maintenu à —10°. Le produit de la réaction est versé dans 2 litres d'eau. Le tout se prend en une masse cristalline d'azotate de dinitrostrychnine. Les cristaux sont égouttés, redissous dans l'eau et la solution précipitée par l'ammoniaque. Lorsque l'opération est bien conduite, on obtient environ 80 grammes de dinitrostrychnine, c'est-à-dire 90 p. c. de rendement théorique.

Lorsqu'on traite la dinitrostrychnine par l'acide chlorhydrique et l'étain, on obtient le chlorhydrate d'une nouvelle base, la *diamidostrychnine*, qui se dépose de sa solution chloroformique en prismes brillants qui ne tardent pas à devenir opaques. La lumière altère cette base en la colorant en jaune; elle fond en brunissant à 263°; elle est facilement précipitée de ses sels par un excès d'acide; elle est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et surtout dans le chloroforme; à peu près insoluble dans l'éther.

Les agents oxydants donnent avec elle des réactions colorées. L'hypochlorite de sodium donne dans une solution neutre de chlorhydrate un précipité verdâtre qui se dissout en vert, puis en bleu, puis en violet, dans des quantités croissantes d'acide chlorhydrique. L'acide sulfurique et le bichromate de potassium ne donnent pas la coloration violette caractéristique de la strychnine. Cette coloration se produit si l'on ajoute un peu d'eau, tandis que dans le cas de la strychnine elle disparaît par addition d'eau. Pour préparer la diamidostrychnine, on dissout la dinitrostrychnine dans l'eau acidulée d'acide chlorhydrique et l'on ajoute un grand excès d'étain, puis on abandonne la liqueur à 50° pendant vingt-quatre heures. Le lendemain, on filtre la liqueur, on ajoute encore un peu d'étain si la réduction n'est pas terminée, on étend d'eau, on précipite par l'hydrogène sulfuré. La liqueur filtrée est portée à l'ébullition et précipitée par l'ammoniaque. On obtient alors un volumineux précipité qui est purifié par cristallisations successives dans le chloroforme.

La diamidostrychnine traitée en solution aqueuse par l'acide azoteux laisse dégager de l'azote en même temps que la liqueur se colore en rouge brun. Par précipitation fractionnée au moyen d'ammoniaque, on obtient une matière orangée qui est une *dioxystrychnine* incristallisable et se dissolvant

dans l'acide chlorhydrique avec lequel elle ne paraît pas former de sels.

Lorsqu'on chauffe l'azotate de strychnine avec un excès d'acide azotique, il se dégage du gaz carbonique et il se forme un composé auquel on a donné le nom de cacostrychnine.

La cacostrychnine se présente en aiguilles d'un beau jaune d'or, ou en cristaux tabulaires hexagonaux de couleur jaune.

Elle est un peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans les autres dissolvants ordinaires. Elle ne se dissout que légèrement dans les acides et encore faut-il chauffer.

La potasse aqueuse la colore en rouge ; avec la potasse alcoolique, la solution est violette.

Sous l'influence de la chaleur, comme beaucoup de produits de substitution nitrée, elle détone avant de fondre. Elle est réduite à chaud par le zinc et l'acide acétique. Le produit de la réduction absorbe l'oxygène de l'air.

L'acide sulfurique mélangé au chlorate de potasse transforme la strychnine en acide strychnique.

Action du brome, du chlore et de l'iode sur la strychnine. — Une solution de chlorhydrate de strychnine traitée par le brome donne un précipité résineux ; un autre corps reste en solution. L'ammoniaque précipite la solution en blanc. Le précipité est soluble dans l'alcool et cristallise en aiguilles par évaporation. Le précipité est de la strychnine bromée mêlée d'un peu de strychnine.

Le chlore peut se substituer, selon Laurent, à 1 équivalent d'hydrogène ; selon G. Bouchardat, à 2 équivalents, et selon Pelletier, à 3 équivalents, et on obtient la strychnine monochlorée, la strychnine bichlorée, et la strychnine trichlorée.

La strychnine monochlorée est assez soluble dans l'éther, l'alcool absolu et le chloroforme. On l'obtient cristallisée au moyen de l'alcool à 50°. Elle polarise à gauche. Avec le bichromate de potasse et l'acide sulfurique, elle donne une coloration pourpre ; avec l'acide sulfurique et l'acide nitrique, une coloration rouge cerise. Chauffée pendant une heure avec la potasse alcoolique, elle donne la trihydrochlorostrychnine.

Ses sels sont peu stables, l'eau les décompose en partie.

Pour la préparer, on a le procédé Laurent et le procédé G. Bouchardat et Richet.

Par le procédé Laurent, on la prépare en faisant passer un courant de chlore dans une solution chaude de chlorhydrate. La liqueur devient rose et laisse déposer au bout d'un certain temps une substance d'apparence résineuse. La solution est alors filtrée, additionnée goutte à goutte d'ammoniaque

étendue, agitée constamment et filtrée aussitôt que le trouble produit se maintient. Une nouvelle addition d'ammoniaque dans la liqueur filtrée précipite la strychnine monochlorée.

Par le procédé G. Bouchardat et Richet, on obtient de la monochlorostrychnine plus pure.

On fait passer un courant de chlore dans la solution de chlorhydrate; on précipite cette solution par l'ammoniaque et on traite le précipité par l'alcool, qui enlève la strychnine chlorée accompagnée de strychnine bichlorée. On agite la solution alcoolique avec une solution chlorhydrique étendue : l'acide chlorhydrique s'empare alors de la mono- et de la dichlorostrychnine. Quand on évapore cette solution, le chlorhydrate de chlorostrychnine se sépare le premier; on le transforme, s'il en est besoin pour le purifier, en sulfate.

La strychnine bichlorée cristallise dans l'alcool en très petits cristaux aiguillés. Elle est soluble dans les acides, mais ne forme pas de sels avec eux. Elle se transforme en trihydrodichlorostrychnine lorsqu'on la fait bouillir avec la potasse alcoolique. La strychnine bichlorée reste dans les eaux mères chlorhydriques de la préparation de la strychnine monochlorée.

La strychnine trichlorée forme de petits cristaux microscopiques se colorant à l'air; insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool froid, facilement solubles dans l'éther et dans le chloroforme; elle est amère comme la strychnine, ne fond pas par la chaleur et ne se combine point aux acides étendus. L'acide sulfurique additionné d'un peu d'acide azotique la colore en rouge pourpre. La solution alcoolique de potasse agit sur elle à chaud comme sur les strychnines mono- et bichlorée : il y a formation de trihydrotrichlorostrychnine.

En saturant de chlore une solution de chlorhydrate de strychnine, la trichlorostrychnine se précipite. Sous l'influence du chlore, la liqueur devient acide et des flocons blancs se précipitent bientôt. Ils sont recueillis, lavés, dissous dans l'éther, et par évaporation lente du dissolvant, la strychnine trichlorée cristallise.

En broyant de la strychnine avec la moitié de son poids d'iode, on obtient un mélange brun rougeâtre. On ajoute de l'eau et on continue de broyer quelques instants, afin de terminer la réaction, puis on reprend le tout par l'eau bouillante qui enlève de l'iodhydrate de strychnine. Le résidu brun insoluble est dissous dans l'alcool bouillant, et par le refroidissement il se dépose de petits cristaux lamelleux jaune orangé, ayant l'aspect du bisulfure d'étain.

D'après Pelletier, on obtient le même produit en versant une solution d'acide iodique dans une dissolution d'iodhydrate de strychnine.

Le précipité brun qui se produit est mis à digérer avec du bicarbonate de soude, qui dissout l'iode mélangé à l'iodostrychnine. Le produit prend alors la teinte jaune orangé de l'iodostrychnine.

Cette iodostrychnine est insoluble dans l'eau froide, à peine soluble dans l'eau bouillante, un peu soluble dans l'alcool aqueux, assez soluble dans l'alcool à 90° bouillant, insoluble dans l'éther.

Elle est infusible, dégage de l'iode quand on la chauffe et charbonne. Les acides étendus sont à froid sans action, à l'ébullition ils la décomposent.

L'acide chlorhydrique concentré n'agit pas à froid ; l'acide sulfurique la décompose à froid, il en est de même de l'acide azotique. Dans tous les cas où il y a décomposition, il se forme un sel de strychnine et de l'acide employé, mais avec l'acide azotique une partie de la strychnine est attaquée.

L'ammoniaque n'agit pas sur l'iodostrychnine; la potasse et la soude ne l'attaquent qu'à chaud.

L'azotate d'argent en sépare l'iode et la strychnine se combine à l'acide. Quand on ajoute une solution étendue d'iodure de potassium iodé à une solution étendue d'azotate de strychnine, il se forme un biiodure d'iodhydrate qui cristallise en longues aiguilles jaunes.

Dans cette réaction, il convient de ne transformer qu'une partie de l'azotate de strychnine en composé iodé ; car un excès d'iode donnerait un produit contenant plus de 3 équivalents d'iode, très altérable, et qui empêche la cristallisation du biiodure d'iodhydrate.

On purifie le produit obtenu en séparant les cristaux, les lavant par décantation jusqu'à ce que les eaux de lavage ne laissent plus de résidu fixe à la calcination, dissolvant la masse cristalline humide dans l'alcool à 90°, en employant la chaleur et en abandonnant enfin la solution pendant plusieurs jours. Le sel se sépare alors en magnifiques cristaux.

L'étude des cristaux de ce corps a été faite par Herapath, qui en a décrit les propriétés optiques : l'axe longitudinal des cristaux étant parallèle au plan de polarisation, ils présentent une teinte brun foncé presque noir; lorsque l'axe est vertical à ce plan, ils sont jaune pâle.

Les cristaux, obtenus au moyen de l'alcool, sont des prismes brun rougeâtre, selon Tilden, des cristaux rhombiques d'après Jörgensen. Ils ont un éclat métallique qui rappelle celui des cristaux de permanganate de potasse. Ce corps est assez soluble dans l'alcool bouillant, à peu près insoluble dans les dissolvants neutres ordinaires. 1 partie se dissout dans 14,000 parties d'eau.

Une solution d'azotate d'argent enlève à ce corps la totalité de son iode.

L'acide chlorhydrique semble n'agir ni à froid, ni à chaud. Les acides sulfurique et azotique en dégagent l'iode.

Action de l'iodoforme sur la strychnine. — Lorsqu'on sature de strychnine une solution concentrée et chaude d'iodoforme dans l'alcool, la liqueur se décolore par le refroidissement et laisse déposer peu à peu de longues aiguilles prismatiques. Ces cristaux sont une combinaison d'iodoforme et de strychnine. Le procédé le plus commode pour les obtenir consiste à prendre 5 grammes d'iodoforme cristallisé et 12 grammes de strychnine, on les fait dissoudre dans environ 500 c. c. d'alcool à 85° à une température un peu inférieure à son point d'ébullition. La dissolution effectuée, on laisse refroidir dans un vase fermé, on recueille les cristaux, qu'on lave avec un peu d'alcool et qu'on dessèche à l'abri de l'air et de la lumière.

Le produit obtenu a pour formule $(C^{42}H^{22}Az^{2}O^{4})^{1}C^{2}HI^{3}$. Il prend naissance quand on met la strychnine en présence de quantités variables d'iodoforme. Ce composé est très altérable, la lumière met à la longue de l'iodoforme en liberté.

Il est insoluble dans l'eau froide, ou à chaud, légèrement soluble dans l'alcool à 98°; 1 litre de cet alcool en dissout $3^{gr}40$ à 15°; il est très soluble dans l'éther et le chloroforme, mais ces solutions s'altèrent et de l'iode ne tarde pas à colorer la liqueur.

La chaleur commence à détruire cette combinaison vers 90°. L'eau bouillante la détruit; de l'iodoforme distille et il reste un résidu de strychnine.

Les acides étendus mettent l'iodoforme en liberté et forment des sels de strychnine. Avec d'autres alcaloïdes, l'iodoforme n'a pas formé de produits définis. Cependant, avec la quinine il forme un composé qui semble défini, mais qui n'est point cristallisable.

Action de la potasse, de la baryte et de l'azotite de potasse sur la strychnine. — Lorsqu'on distille la strychnine avec une solution concentrée de potasse, il se forme un peu de quinoléine.

Lorsqu'on chauffe doucement la strychnine avec de la potasse solide, il se forme une masse rouge, partiellement soluble dans l'eau bouillante. La solution alcaline étant saturée par un acide, dégage une odeur désagréable et putride et précipite d'abondants flocons jaunes.

Ce corps, insoluble dans l'eau, dans l'éther et dans l'alcool, paraît être un acide spécial. Il est soluble dans l'alcool bouillant, et sa solution alcoolique rougit à l'air.

En traitant en tubes scellés à 135-140° de la strychnine par 10 fois son volume d'eau de baryte saturée à la température ordinaire, on obtient la dihydro- et la trihydrostrychnine.

La dihydrostrychnine cristallise en aiguilles microscopiques.

Elle est très peu soluble dans l'eau et dans les dissolvants neutres ordinaires ; sa solution aqueuse s'altère à l'air. L'acide chlorhydrique la dissout facilement. Cette substance est douée de propriétés réductrices marquées ; elle réduit les solutions argentiques à chaud et donne un miroir d'argent.

Elle ne donne point, avec le permanganate de potasse et l'acide sulfurique, la réaction colorée de la strychnine. Traitée par l'eau bromée, elle donne une coloration pourpre, puis un précipité floconneux, gris ardoisé foncé.

La potasse la décompose en dissolution aqueuse concentrée.

Le *chlorhydrate* est un sel hygrométrique.

Le *tartrate* cristallise en prismes. Il est très peu soluble dans l'eau.

Pour obtenir la dihydrostrychnine après action de l'eau de baryte à 140°, on additionne le contenu du tube du double de son volume d'eau privée d'air, on traite par l'acide carbonique et on évapore. L'évaporation est faite dans le vide, et la dihydrostrychnine cristallise d'abord, tandis que l'eau mère retient en solution la trihydrostrychnine qui cristallise en prismes brillants jaune clair.

L'ensemble des réactions de cette dernière base est tout à fait comparable aux réactions de la dihydrostrychnine, mais elle est encore plus altérable.

Le *tartrate acide* cristallise en prismes.

On la retire des eaux mères de la préparation de la dihydrostrychnine.

Schutzenberger, ayant fait réagir l'azotite de potasse sur une solution aqueuse bouillante de sulfate de strychnine, constata une vive réaction et un dégagement d'azote. Lorsqu'on précipite par l'ammoniaque la liqueur où la réaction s'est produite, et qu'on dissout dans l'alcool le dépôt, préalablement séparé de la liqueur au sein de laquelle il a été formé, l'alcool fournit deux sortes de cristaux ; les premiers sont jaune orangé ; Schutzenberger les désigne sous le nom d'*oxystrychnine ;* les seconds cristaux sont rouges ; c'est de la *dioxystrychnine.* L'oxystrychnine a pour formule $C^{42}H^{28}Az^2O^{12}$ et la dioxystrychnine est $C^{42}H^{28}Az^2O^{14}$. Ces corps sont des produits d'hydratation et d'oxydation de la strychnine : il y a fixation de 3 molécules d'eau et de O^2 pour l'oxystrychnine, de 3 molécules d'eau et de O^4 pour la dioxystrychnine.

Action du sulfure d'ammonium chargé de soufre. — Le sulfure d'ammonium chargé de soufre étant ajouté à une solution alcoolique de strychnine, y produit des cristaux brillants, et au bout de douze heures les parois du vase en sont tapissées. Cette réaction a été étudiée par Hoffmann.

Action du zinc. — La strychnine donne par distillation, avec la poudre de

zinc, des composés huileux qui, rectifiés, fournissent deux fractions principales. Les uns distillent à 165-180°, les autres de 230 à 300°. Les produits, qui passent de 165 à 180°, ont donné pour 250 grammes de strychnine distillée avec 5 kilogrammes de zinc en poudre, environ 1 gramme d'une base bouillant à 173° et présentant la composition de la lutidine. Les produits bouillant de 240 à 300° n'ont point été étudiés.

Dérivés alcooliques de la strychnine. Hydrate de méthylstrychnium. — D'après Stahlschmidt, on obtient de l'iodure de méthylstrichnium en chauffant un mélange d'éther méthyliodhydrique et de strychnine, l'éther étant en léger excès.

Lorsqu'on mélange ces deux corps, il se produit une réaction assez vive et les substances se prennent en masse. On chauffe cette masse au bain-marie, ce qui volatilise l'excès d'éther méthyliodhydrique, puis on dissout dans l'eau chaude. Par le refroidissement, l'iodure se sépare en beaux cristaux lamellaires nacrés.

Avec cet iodure, on prépare l'hydrate de la base quaternaire par action de l'oxyde d'argent hydraté.

La solution de la base est incolore, mais elle se colore rapidement en violet; par l'évaporation, on a une coloration verte, et il se dépose une matière résineuse noirâtre.

Il est préférable de transformer l'iodure en sulfate et de décomposer le sulfate par la baryte.

Dans ce dernier cas, la décomposition de l'hydrate est moins marquée.

La liqueur se colore, mais l'hydrate se dépose cependant en gros cristaux par l'évaporation.

Ce corps cristallise en gros rhombes qui contiennent 4 molécules d'eau et qui perdent 3 molécules d'eau quand on les chauffe à 130°. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool. C'est une base énergique qui précipite les sels d'alumine, de sesquioxyde de fer, de cuivre, de nickel, etc.

Avec l'acide sulfurique et le bichromate ou le permanganate de potasse, il ne donne point la réaction de la strychnine, mais le mélange des trois corps devient brun; par addition d'eau, la masse se dissout et passe au rouge. A froid, cette coloration persiste vingt-quatre heures.

Cette base n'est pas amère; elle est très peu toxique (Brown, Fraser) ou même pas toxique.

Elle donne des sels généralement bien cristallisés.

Hydrate d'éthylstrychnium. — Ce composé a été obtenu par How. On le prépare comme le dérivé méthylé. Il cristallise en petits prismes qui renferment 2 molécules d'eau. C'est un corps doué d'une réaction alcaline

très prononcée; il est peu stable. Il se décompose déjà à 100°. Avec le permanganate de potasse et l'acide sulfurique, il donne la même réaction colorée que la strychnine.

Hydrate diso-amylstrychnium. — Comme le précédent, cet hydrate a été obtenu par How, il est parti du chlorure pour l'obtenir. Le chlorure est préparé en faisant agir à 160°, pendant cent heures environ, le chlorure d'amyle sur la strychnine en présence d'alcool.

Le chlorure formé est décomposé par l'oxyde d'argent humide.

Dérivés éthyléniques de la strychnine. — En faisant agir sur la strychnine, alcali tertiaire, du bromure d'éthylène, on peut prévoir la combinaison des deux corps, C^4H^4Br, se conduisant comme monovalent, pour donner un strychnium, et Br, s'y combinant pour donner un bromure de ce strychnium.

Le bromure de brométhylstrychnium s'obtient en chauffant au bain-marie à 100°, pendant quinze à vingt minutes, un mélange de strychnine, d'alcool et de bromure d'éthylène.

L'alcool étant évaporé, on a une masse soluble dans l'eau chaude et cristallisant par le refroidissement.

Ce corps est en cristaux plats et fins, peu solubles dans l'eau froide et assez solubles dans l'alcool.

Il donne, avec le bichromate et l'acide sulfurique, la réaction de la strychnine.

L'azotate d'argent ne précipite que la moitié de son brome; il se forme de l'azotate de brométhylstrychnium.

L'oxyde d'argent sépare à chaud les deux atomes de brome et donne de l'oxyde de vynile strychnium.

L'hydrate d'oxyde de brométhylstrychnium s'obtient en transformant le bromure en sulfate et en décomposant le sulfate par la baryte.

Dérivés formés avec des radicaux oxygénés. Acétoxylstrychnine. — Ce corps est insoluble dans l'éther, légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante ou l'alcool. Il donne la réaction de la strychnine et est toxique. Pour l'obtenir, on chauffe à 180°, pendant plusieurs heures, 1 partie d'acide monochloracétique avec 3 parties de strychnine. (Rœmer.)

Il se forme un produit soluble dans l'eau. L'acétoxylstrychnine est à l'état de chlorhydrate. On ajoute à la solution aqueuse de l'ammoniaque; la strychnine non modifiée pendant la réaction précipite. On filtre, et par évaporation de la liqueur filtrée, on obtient des aiguilles blanches pouvant se grouper en houppes.

Acétylstrychnine et diacétylstrychnine. — L'acétylstrychnine est une base

dont on a préparé le chlorhydrate. Konrad a obtenu un chlorure en traitant la strychnine par le chlorure acétique.

La diacétylstrychnine a été obtenu, par Beckett et Wright, en faisant bouillir longtemps un mélange de strychnine et d'anhydride acétique. C'est un corps amorphe, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau et qui ne se combine pas à l'acide chlorhydrique.

Benzoylstrychnine. — C'est un corps très peu soluble dans l'eau, insoluble dans les acides, facilement soluble dans l'alcool et l'éther. On l'obtient en faisant réagir la strychnine sur le chlorure benzoïque.

Strychnochloracétone. — En chauffant à 130-140°, 10 parties de strychnine avec de l'acétone chlorée et de l'alcool, Konrad a obtenu la strychnochloracétone, qui se présente en houppes cristallines insolubles dans l'éther et solubles dans l'alcool. Ce composé donne avec le chromate acide de potasse et l'acide sulfurique la réaction de la strychnine.

L'importance de la strychnine au point de vue toxicologique a conduit les chimistes à examiner avec le plus grand soin les réactions qui peuvent la caractériser. Ces réactions sont multiples et appréciables avec des traces presque impondérables de strychnine. Nous les donnons en détail en traitant de la strychnine comme poison.

Sels de strychnine. — La strychnine se combine avec la plupart des acides et donne des sels neutres parfaitement cristallisables. Selon Hanriot et Blarez, les solutions neutres des sels de strychnine sont précipitées par un léger excès d'acide. Si l'on a employé un acide bibasique, il se forme un sel peu soluble, mais dans le cas des acides monobasiques, tels que les acides chlorhydrique ou azotique, c'est le sel neutre qui se précipite, sa solubilité étant presque nulle dans l'eau acidulée. Un sel de strychnine est également précipité par un acide différent de celui qui entrait dans sa composition, mais dans ce cas la précipitation est moins complète.

L'*acétate* ne cristallise qu'en présence d'un excès d'acide; il est fort soluble.

L'*azotate* est en aiguilles groupées en faisceaux bien plus solubles dans l'eau à chaud qu'à froid, peu solubles dans l'alcool et insolubles dans l'éther.

Le *bromhydrate* cristallise hydraté et perd son eau dans le vide.

Il est soluble dans l'eau. On le prépare par l'action de l'acide sur la base ou par la décomposition du sulfate d'alcaloïde par le bromure de baryum.

Le *chloraurate* dépose de sa solution dans l'alcool sous forme de cristaux orangé clair. Il est décomposé par l'eau bouillante de l'or étant mis en liberté. On le prépare en ajoutant une solution de chlorure d'or à une solution de chlorhydrate de strychnine. C'est un précipité volumineux qu'on purifie par lavage rapide à l'eau froide.

Il est ensuite dissous dans l'alcool.

Le *chlorate* cristallise en prismes minces et courts. On l'obtient en saturant l'acide chlorique étendu par la strychnine.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme d'aiguilles très déliées, groupées en mamelons; il renferme de l'eau de cristallisation qu'il perd dans le vide sur l'acide sulfurique; il est neutre aux réactifs colorés.

Le *chloromercurate* s'obtient lorsqu'on ajoute une solution de bichlorure de mercure à une solution de strychnine dans l'alcool faible. Il se forme un dépôt blanc cristallin insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther.

Le *chloromercurate de chlorhydrate de strychnine* se prépare en ajoutant une solution de sublimé et du chlorhydrate de strychnine dissous; il précipite alors et est repris par l'alcool bouillant, qui en refroidissant l'abandonne cristallisé, si on n'a pas employé une trop grande quantité d'alcool.

Le *chloropalladite* s'obtient en ajoutant du protochlorure de palladium à une solution de chlorhydrate de l'alcaloïde. Par évaporation ou par refroidissement d'une solution aqueuse saturée à chaud, le sel se sépare en aiguilles brun foncé.

Sel soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le *chloroplatinate* se forme lorsqu'on ajoute du chlorure platinique à une solution de chlorhydrate de strychnine. C'est un précipité jaune clair, presque insoluble dans l'eau et dans l'éther, légèrement soluble dans l'alcool.

Le *chlorozincate* est obtenu de la manière suivante : On fait bouillir une solution alcoolique de strychnine avec du chlorure de zinc et il se précipite de l'hydrate de zinc. On filtre la solution, qui laisse déposer par le refroidissement des paillettes nacrées de chlorozincate.

En dissolvant ce sel dans l'acide chlorhydrique, évaporant au bain-marie et faisant cristalliser le résidu dans l'alcool, on obtient le chlorozincate hydraté cristallisé en beaux prismes transparents.

Le *chromate neutre* est formé par addition d'une solution de chromate neutre alcalin à une solution neutre de chlorhydrate de strychnine. C'est un précipité brun jaunâtre. Ce corps est soluble dans l'eau bouillante qui, par refroidissement, le donne en aiguilles jaune orangé. Il est très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool.

La formule donnée est celle du corps séché à 100°.

Il existe aussi un chromate acide.

Ferrocyanhydrate de strychnine. — L'acide ferrocyanhydrique forme avec la strychnine plusieurs composés qui ont été étudiés par Brandis.

Ces composés sont :

α. $(C^{42}H^{22}Az^{2}O^{4}, H^{2}Fe^{2}Cy^{4})^{2} + 5H^{2}O^{2}$, qu'on a aussi représenté par

$C^{42}H^{22}Az^2O^4, HCy, Fe^2Cy^2 + 2\ 1/2\ H^2O^2$. — Ce corps est obtenu en versant une solution alcoolique d'acide ferrocyanhydrique dans une solution alcoolique de strychnine. On cesse l'addition d'acide ferrocyanhydrique quand le mélange devient acide.

Le précipité qui se sépare est amorphe, insoluble dans l'alcool et dans l'eau, et décomposable par la potasse.

β. $(C^{42}H^{22}Az^2O^4)^4H^4Fe^2Cy^6 + 8H^2O^2$ ou $(C^{42}H^{22}Az^2O^4, HCy)^4Fe^2Cy^2 + 8H^2O^2$. — C'est le précipité qui se forme en mélangeant une solution saturée de ferrocyanure de potassium et une solution de sel neutre de strychnine.

Ce sel est cristallisable en longues aiguilles jaune très clair, pouvant atteindre jusqu'à 2 centimètres de longueur.

Ces cristaux sont des prismes rectangulaires à quatre pans, terminés par un biseau Ce sel est hygrométrique et cependant très peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'alcool à froid et à chaud.

γ. $(C^{42}H^{22}Az^2O^4)^6H^6Fe^4Cy^6 + 12H^2O^2$ ou $(C^{42}H^{22}Az^2O^4, HCy)^3Fe^2Cy^3 + 6H^2O^2$. — Sel formé soit en mélangeant des solutions de ferricyanure de potassium et d'un sel de strychnine, soit en faisant bouillir de la strychnine et du bleu de Prusse. Sa composition répond à celle du ferricyanure de potassium.

Il cristallise en petits prismes jaune d'or, est peu soluble dans l'eau froide, décomposable dans l'eau à l'ébullition et est soluble dans l'alcool.

Il est décomposé par la potasse et l'ammoniaque. Au delà de 136°, il se décompose. Avec les sels ferreux, il donne du véritable bleu de Prusse, mais il donne immédiatement avec les sels ferriques une coloration bleue, puis au bout de quelque temps, des flocons bleus.

Le *fluorhydrate de strychnine* se présente sous la forme de gros prismes rhomboïdaux, groupés concentriquement et qui peuvent atteindre une longueur de 3 à 4 centimètres. Ces cristaux sont fort solubles dans l'eau chaude ainsi que dans l'alcool bouillant ; ils sont insolubles dans l'éther. On l'obtient en dissolvant la strychnine dans une solution chaude et moyennement concentrée d'acide fluorhydrique, puis on fait évaporer la liqueur. Les cristaux se déposent lorsque la solution est suffisamment concentrée.

Iodate de strychnine. — On chauffe de la strychnine avec une solution d'acide iodique. Que la liqueur soit colorée ou non, on filtre bouillant, on laisse dans un endroit sec et des cristaux d'iodate de strychnine se séparent bientôt. Si les cristaux sont colorés, on les lave avec un peu d'eau froide.

Ce sel est très soluble dans l'eau et facilement décomposable par la chaleur.

Le *periodate* se présente sous l'aspect de prismes à six pans terminés par une pyramide à quatre faces, assez solubles dans l'eau et dans l'alcool.

Il s'obtient en traitant l'acide periodique par la strychnine en solution alcoolique et en évaporant dans le vide.

L'*iodhydrate* se forme en dissolvant la strychnine à chaud dans une solution étendue d'acide iodhydrique. Il se sépare en aiguilles prismatiques qu'on lave rapidement pour éviter l'action de l'excès d'acide iodhydrique.

Ce sel est très peu soluble dans l'eau, mais plus soluble dans l'alcool.

L'*oxalate neutre* est un sel anhydre. Il cristallise avec 4 et 1/2 molécules d'eau; il est très soluble dans l'eau et neutre au tournesol. On l'obtient en neutralisant l'acide oxalique par la strychnine.

L'*oxalate acide* est cristallisable; il s'obtient en ajoutant de l'acide oxalique au sel neutre.

Phosphates. — Il en existe deux : l'un qu'on obtient en abandonnant un mélange de strychnine et d'acide phosphorique à une douce chaleur. Le sel se dépose par le refroidissement en longues aiguilles radiées; l'autre se forme en faisant digérer de la strychnine en poudre fine dans une solution du sel précédent. Par le refroidissement, le sel se dépose sous forme de tables rectangulaires, minces, irisées.

Sulfate neutre. — On indique dans ce sel tantôt $7H^2O^2$ d'eau de cristallisation, tantôt $5H^2O^2$. Ces quantités d'eau tiennent aux conditions dans lesquelles les cristaux se forment. A la température ordinaire, ce sulfate cristallise avec $7H^2O^2$. Il perd cette eau par la dessiccation à chaud ou dans le vide. Il est alors en petits prismes rectangulaires solubles dans moins de 10 parties d'eau.

Ce même sel cristallise avec $6H^2O^2$ en octaèdres quadratiques. (Rammelsberg.) Ces mêmes octaèdres ont été étudiés par Descloizeaux, qui a constaté que le sulfate de strychnine offrait deux ou trois octaèdres différents, dont le plus ordinaire a des incidences de 92°30′ sur les arêtes culminantes et de 155°54′ sur les arêtes latérales. Dans la lumière polarisée convergente, ces octaèdres montrent des anneaux traversés par une croix dont le centre offre une teinte bleuâtre d'autant moins foncée que l'épaisseur du cristal est plus grande. (*Annales de chimie et de physique* (3), t. LI, 315.)

Lorsque le sulfate de strychnine se sépare d'une solution faite à la température de l'ébullition, il se présente en longs prismes monocliniques contenant $5H^2O^2$. (Rammelsberg, Descloizeaux et Schabus.)

Quand on chauffe le sulfate de strychnine, il fond d'abord dans son eau de cristallisation, puis se solidifie.

Le *sulfate acide* se produit quand on ajoute de l'acide sulfurique à une solution du sulfate neutre.

Il cristallise en aiguilles longues et minces.

Tartrates neutres droit et gauche de strychnine. — Pasteur a fait connaître ces deux tartrates. Le sel droit, chauffé jusqu'à 100°, perd toute son eau de cristallisation à cette température. Chauffé à 170°, il reste parfaitement blanc et ne commence à s'altérer que vers 190°.

Le sel gauche perd aussi toute son eau de cristallisation à 100°, mais il peut supporter une température de 200° sans altération sensible.

Si l'on maintient les deux sels à cette température pendant une demi-heure environ, l'altération est considérable pour le sel droit, tandis que le gauche est à peine attaqué.

Tartrates acides. — Le sel droit et le sel gauche ont été préparés. Ils perdent à 100° toute leur eau de cristallisation : tous deux renferment $3H^2O^2$. Le sel gauche résiste mieux à l'action de la chaleur que le sel droit; ils commencent à s'altérer tous deux à 170°.

Pasteur a constaté que les deux sels perdaient leur eau à 100°, mais il fait remarquer en plus que le sel gauche la perd plus rapidement. Il en est de même sous l'influence de l'alcool, du tartrate gauche, qui commence par se dissoudre dans l'alcool absolu, perd son eau, devient opaque et cesse de se dissoudre. Le tartrate droit, au contraire, se dissout. Les deux sels ont des formes cristallines qui semblent différentes.

Le tartrate acide est un peu plus difficilement soluble que le tartrate neutre.

Le *tartrate d'antimoine et de strychnine* a été obtenu par Stenhouse en faisant bouillir du tartre stibié et de la strychnine, et cristallise en aiguilles.

Extraction de la strychnine. — Un grand nombre de procédés ont été indiqués pour extraire la strychnine. Le premier est dû à Pelletier et Caventou. Nous l'avons donné dans l'histoire des alcaloïdes, nous n'y reviendrons pas et nous nous contenterons de rapporter ceux qui sont les plus employés et paraissent donner les meilleurs résultats.

Procédé Henry. — Henry épuise par l'eau bouillante la noix vomique pulvérisée.

La noix vomique doit être traitée plusieurs fois par l'eau à l'ébullition.

On réunit les solutions et on les évapore jusqu'à consistance de sirop très épais.

On ajoute alors, par portions, un léger excès de chaux, environ 125 grammes par kilogramme de noix vomique.

Le dépôt qui se forme entraîne en même temps la strychnine. Il est séparé, lavé, séché, et repris par l'alcool à 90° qui dissout la strychnine, la brucine et un peu de matière colorante. Les liqueurs alcooliques sont distillées au bain-marie, et lorsqu'elles sont suffisamment concentrées, il se dépose des cristaux de strychnine. La brucine reste dans les eaux mères.

On purifie les cristaux de strychnine par de nouvelles cristallisations ou mieux en les transformant en azotate. On fait cristalliser l'azotate de strychnine ; si la strychnine était souillée par des traces de brucine, cette base resterait en solution, son nitrate étant presque incristallisable. On peut donc considérer l'azotate de strychnine comme pur. La strychnine en est précipitée par l'ammoniaque.

Par ce procédé, 1 kilogramme de noix vomique donne de 5 à 6 grammes de strychnine.

Procédé Henry fils. — La noix vomique, en poudre assez fine, est ramollie à la vapeur, desséchée partiellement, et traitée au bain-marie par 4 à 5 parties d'alcool à 80° aiguisé d'acide sulfurique (10 grammes par litre d'alcool). On ajoute à cette liqueur un excès de chaux vive qui sature l'acide sulfurique et précipite la matière colorante. On décante la liqueur alcoolique, on lave le dépôt à l'alcool, on réunit les liqueurs alcooliques, qu'on filtre s'il en est besoin, et on distille. Il reste un résidu coloré, à réaction alcaline, qu'on traite par de l'eau acidulée : on filtre et la liqueur filtrée est concentrée et précipitée à froid par un léger excès d'ammoniaque.

Le précipité est un mélange de strychnine et de brucine : On sépare ces deux bases en traitant d'abord par l'alcool faible qui dissout la brucine seule, puis par de l'alcool plus concentré qui dissout la strychnine. La liqueur est décolorée par un peu de noir et la strychnine cristallise par refroidissement.

Procédé Wittstock. — Wittstock traite la noix vomique finement râpée par l'alcool à 94° bouillant jusqu'à épuisement. Les liqueurs sont réunies et distillées en plus grande partie. Il ajoute alors au résidu de l'acétate de plomb tant qu'il se produise un précipité. Les matières colorantes, les matières grasses et les acides végétaux sont ainsi séparés. Le précipité formé est jeté sur un filtre et lavé.

La liqueur filtrée est évaporée jusqu'à ce qu'elle soit réduite à la moitié ou au tiers du poids de noix vomique traitée. On ajoute alors de la magnésie, et on laisse déposer le tout pendant quelques jours afin d'avoir une séparation complète de la brucine. Le précipité est recueilli sur une toile fine, exprimé, desséché, et repris par de l'alcool à 83°. Cet alcool qui a dissous les alcalis est distillé. La strychnine dépose la première.

On la purifie par transformation en nitrate et décomposition de ce nitrate.

D'après Wittstock, son procédé donne en moyenne 2 grammes d'azotate de strychnine par kilogramme de noix vomique.

Procédé Corriol modifié par Soubeiran. — On fait bouillir avec de l'eau la noix vomique râpée pendant deux heures environ, on passe et l'on soumet

le résidu à une deuxième, et finalement à une troisième décoction. Toutes ces liqueurs sont évaporées en consistance sirupeuse. On ajoute alors de l'alcool à 90°, qui précipite les matières mucilagineuses; on filtre, on lave le précipité à l'alcool, et on distille les liqueurs alcooliques.

Il existe un extrait qu'on redissout dans l'eau et qu'on traite par un lait de chaux. La strychnine se précipite. On recueille le précipité calcaire, on le lave à l'eau froide, puis après l'avoir séché au bain-marie ou à l'étuve, on l'épuise par l'alcool à 90° bouillant. On filtre, puis on distille la solution alcoolique; il reste un résidu qu'on traite par de l'alcool à 53°, lequel enlève seulement la matière colorante et la brucine; la strychnine reste, on la purifie en la dissolvant dans de l'alcool à 80°, qui l'abandonne à l'état cristallin par le refroidissement.

Procédé indiqué dans le Codex. — On prend : noix vomique râpée, 1,000 grammes; chaux vive, 125; acide sulfurique et ammoniaque, quantités suffisantes. On fait plusieurs décoctions successives avec la noix vomique dans de l'eau aiguisée d'acide sulfurique. On rapproche les liqueurs réunies par évaporation au bain-marie. On ajoute la chaux après l'avoir éteinte et délayée dans l'eau. Le précipité est recueilli, séché et traité par l'alcool; on filtre le soluté alcoolique; on le rapproche par distillation.

Par refroidissement, la strychnine se dépose accompagnée d'un peu de brucine, la plus grande partie de celle-ci restant dans l'eau mère. On délaye la strychnine impure dans l'eau distillée; on ajoute de l'acide azotique par dix fois son volume d'eau en quantité suffisante pour dissoudre l'alcaloïde. On concentre au bain-marie et on laisse cristalliser. Le nitrate de strychnine se dépose, celui de brucine reste en dissolution. On dissout les cristaux dans l'eau, on ajoute du charbon animal lavé; on fait bouillir quelques instants et on filtre. On traite à froid par l'ammoniaque, on recueille le précipité, et après l'avoir fait sécher, on le dissout dans l'alcool bouillant. Par refroidissement, la strychnine cristallise.

Dosage de la strychnine et de la brucine dans les noix vomiques. — Dragendorf donne le procédé suivant : La substance est traitée trois fois par 8 parties d'eau additionnée de 1/80 d'acide sulfurique; les liqueurs sont réunies, neutralisées avec de la magnésie, et évaporées à consistance sirupeuse. On chauffe alors d'abord avec de l'alcool à 90°, puis avec de l'alcool à 65°. La liqueur alcoolique est neutralisée avec de l'acide sulfurique étendu à 1/20 et agitée avec de la benzine. On sursature alors avec de la magnésie, on agite de nouveau avec de la benzine, on évapore la solution benzinique et après dessiccation on pèse le résidu.

Action physiologique. — Dans ses commentaires thérapeutiques du Codex,

Gubler a résumé comme suit l'étude physiologique de la strychnine.

Localement, la strychnine employée à faible dose agit sans doute au moins comme les amers en général, si ce n'est comme stimulant spécial de la contractilité organique; elle produit en conséquence non pas directement, mais par action réflexe, un resserrement des capillaires sanguins et des fibres dartoïdes, c'est à-dire l'astriction des tissus avec pâleur et diminution de la chaleur et des phénomènes liés à l'hyperémie.

L'impression produite sur les surfaces tégumentaires, transmise par les nerfs éisodiques jusqu'aux centres de réflexion peut déterminer secondairement une contraction plus énergique et plus étendue.

A dose plus forte, elle agit comme irritant, cause sur le derme mis à nu par un vésicatoire une douleur cuisante et pongitive, et détermine une inflammation quelquefois suppurative.

Absorbée puis séparée du sang par les émonctoires, la strychnine exerce probablement une action générale analogue sur le réseau capillaire des glandes et des parenchymes, là où elle se trouve dégagée des entraves que l'albumine du sérum impose à la plupart des substances agissant en vertu de leurs propriétés chimiques.

En petite quantité, elle est tonique et diurétique en ce double sens qu'elle excite la sécrétion urinaire et provoque une excrétion plus fréquente. Mais à forte dose, elle porte principalement son action sur le centre nerveux spinal (la moelle allongée, d'après Flourens ; le cervelet, d'après d'autres physiologistes) dont elle augmente singulièrement la puissance excito-motrice ; il en résulte premièrement un simple accroissement des mouvements dits réflexes, puis, à un degré plus avancé, une violence excessive de ces mêmes mouvements, soit spontanés, soit provoqués par un contact, une pression, une sensation légère quelconque. C'est ce qui a fait admettre une excitation de sensibilité, tandis qu'il n'y a qu'une exagération des actions réflexes par lesquelles se manifeste l'impression. En excitant la sensibilité et par elle des contractions convulsives, on s'assure du degré d'action de la strychnine et l'on est en mesure d'arrêter à temps l'administration du médicament.

La maladresse, l'incertitude de la marche dépendent précisément de ces raideurs instantanées. Les muscles du pharynx, du larynx, de l'œsophage et de la vessie, ceux des organes génitaux chez l'homme et chez la femme, sont influencés aussi bien que les muscles des membres. On a observé des érections opiniâtres diurnes et nocturnes, et des phénomènes analogues dans le sexe féminin. Enfin, on constate la permanence de la contraction musculaire, toujours prédominante dans les extensions du tronc et des membres, comme s'il existait une subdivision du centre médullaire, dévolue spécialement aux

muscles qui renversent le tronc et déploient les extrémités. C'est un phénomène identique au tétanos morbide et, comme dans celui-ci, la contracture des mâchoires ou trismus est l'un des phénomènes les plus saillants.

La strychnine produit aussi du côté de la peau des sensations pénibles, comparées par les malades à des fourmillements ou bien à des décharges électriques. Ces douleurs rappellent donc celles de l'ataxie locomotrice.

Magendie a remarqué que les effets de la strychnine étaient plus prononcés du côté paralysé. Andral et Lallemand ont noté l'influence funeste que cet agent exerce sur les sujets affectés de ramollissement cérébral. Ces faits, de même que la stupeur et le vertige observés par Bally, s'expliquent, ajoute Gubler, par l'hyperémie mécanique en rapport avec la rigidité des parois thoraciques, la gêne respiratoire et les phénomènes d'asphyxie, laquelle hyperémie se fait nécessairement sentir davantage dans la partie du cerveau affectée d'inflammation primitive ou secondaire. L'absence de l'influence volontaire, invoquée par Segalas, ne peut entrer en ligne de compte que dans le strychnisme léger, avec convulsions fugaces. Mais nous admettons, conformément à l'opinion de Marshall-Hall, que l'accroissement de l'irritabilité musculaire dans les lésions cérébrales, contribue à rendre plus intenses les manifestations de l'irritation spinale dans le côté paralysé. D'ailleurs, la rigidité tétanique ne se borne pas aux muscles volontaires ; elle atteint également ceux dont les contractions sont en partie soustraites à la volonté (muscles inspirateurs et expirateurs, muscles de la glotte et de l'appareil pharyngo-laryngé) et même les fibres motrices de la vie organique, ce qui détermine les accidents les plus graves, pouvant mettre prochainement la vie en péril. On observe, par exemple, la contracture invincible des muscles thoraciques et de ceux du larynx avec l'impossibilité de respirer, l'asphyxie et la mort.

Pour arriver à connaître autant que possible le mécanisme des effets de la strychnine, Vulpian a fait de nombreuses expériences chez les mammifères et les batraciens. Nous trouvons dans ses leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses le résultat de ses observations. C'est un travail remarquable qui renferme en même temps une étude détaillée de l'action physiologique de la strychnine.

Lorsqu'on injecte, dit ce savant, sous la peau de la région interne de la cuisse d'un chien, 3 milligrammes de chlorhydrate de strychnine en solution dans une petite quantité d'eau, on voit, après quelques instants seulement, l'animal devenir agité, inquiet. Il se lève à chaque instant, fait quelques pas, puis s'accroupit. Il se lève de nouveau ; son regard a quelque chose d'anxieux. Il est pris d'une sorte de frisson ; il écarte ses membres comme pour assurer

son équilibre. Sa respiration devient fréquente, puis haletante. Il fait deux ou trois pas, petits, précipités, en avant, ses membres demeurant étendus et écartés. Il étend la tête sur le cou ; puis il tombe d'un coup sur le flanc, en raideur tétanique. On a sous les yeux une attaque convulsive analogue à celles qui caractérisent le tétanos avec opisthoténos. On voit tous les muscles convulsés faire saillie sous la peau avec des redoublements spasmodiques irréguliers. Les paupières sont largement écartées ; les yeux sont saillants et offrent une fixité presque continue. Les pupilles sont dilatées, la respiration devient rare et pénible ; elle se suspend de temps en temps. Les mâchoires sont écartées un peu l'une de l'autre. Les lèvres sont agitées par des mouvements variés. La membrane muqueuse des joues et des gencives est rouge, violacée, l'état tétanique s'affaiblit par moments pour reprendre presque aussitôt toute son intensité première, sous forme d'une secousse spasmodique.

L'accès, en réalité, se compose de plusieurs accès tétaniques successifs et subintrants. Chez le chien en expérience, il cesse d'une façon presque brusque ; mais de nouveau la respiration devient très fréquente, anhélante. L'animal s'est relevé ; il écarte ses membres comme la première fois. Il semble ne pas oser faire un pas. Il tombe de nouveau sur le flanc ; c'est une nouvelle attaque qui se produit, tout à fait semblable à la précédente, un peu plus longue peut-être. Cette attaque cesse à son tour, les muscles des membres, du tronc, du cou, de la tête et de la face se détendent. Le chien, cette fois, reste couché sur le flanc. Il fait ensuite une tentative pour se redresser, mais il provoque aussi une nouvelle crise plus faible que la précédente, quoique présentant les mêmes caractères. Les accès ultérieurs sont le plus souvent de moins en moins intenses ; ils sont séparés les uns des autres par des intervalles de plus en plus longs et l'animal finit, au bout d'une demi-heure ou d'une heure, par ne plus présenter d'excitabilité anormale. Il peut, du reste, souffrir des suites de l'empoisonnement durant plusieurs jours. Pendant tout le temps que dure l'état d'excitabilité exagérée due à l'intoxication strychnique, on peut provoquer un accès tétanique, soit en touchant, même assez légèrement, un point quelconque de la surface du corps, soit en faisant retentir un bruit un peu brusque au voisinage de l'animal, soit même en approchant d'une façon soudaine un objet de ses yeux comme pour le menacer.

Quand la mort doit avoir lieu, soit dès le premier accès, soit dans le cours du second, l'état spasmodique se prolonge plus que dans les crises que nous venons de voir, et les mouvements respiratoires deviennent de moins en moins amples et de plus en plus rares. A un certain moment, ils s'arrêtent ; le spasme général redouble ; la tête se fléchit sur le cou, puis l'état convulsif

fait place à une résolution musculaire généralisée. Le cœur cesse bientôt de battre; l'animal est mort.

Chez les grenouilles, les convulsions produites par la strychnine sont aussi extrêmement violentes. Deux minutes après une injection de 1 vingtième de milligramme de chlorhydrate sous la peau d'une des régions près du pied, elles sont prises de convulsions. Elles sont agitées quelques instants, puis poussent un cri en même temps que leurs membres s'étendent spasmodiquement. La tête est un peu fléchie sur le cou, les paupières inférieures sont relevées, les globes oculaires sont enfoncés dans les orbites, les membres postérieurs sont dans l'extension forcée, les orteils sont écartés les uns des autres. Quant aux membres antérieurs, ils sont étendus le long des parties latérales du corps chez les grenouilles femelles, ils sont fléchis, les mains rapprochées sous le sternum, chez les grenouilles mâles.

L'accès du tétanos strychnique chez les grenouilles, comme chez les mammifères, offre des affaiblissements et des renforcements successifs. Les renforcements sont aussi sous forme de brusques redoublements spasmodiques.

Après une série plus ou moins longue de ces redoublements, qui vont d'ailleurs en s'atténuant peu à peu, l'accès cesse. La grenouille reste immobile dans l'extension, flasque, comme si elle évitait instinctivement tout mouvement qui pourrait donner lieu à une nouvelle explosion de spasmes.

Mais bientôt se manifeste une nouvelle crise aussi forte ou plus faible que la première et suivie aussi d'une période de relâchement musculaire.

On peut, comme chez les mammifères, provoquer à volonté le retour de ces accès pendant cette période.

Après plusieurs crises de ce genre, l'animal peut revenir à l'état normal ; mais la tendance aux spasmes dure alors bien plus longtemps que chez les mammifères.

Si la dose est tant soit peu forte, après plusieurs accès spasmodiques, on voit se produire une résolution musculaire générale; l'animal est dans l'état de mort apparente.

Si l'on examine la région précordiale des grenouilles en expérience, on reconnaît facilement aux soulèvements rythmiques de cette région que les mouvements du cœur persistent. Quant aux mouvements respiratoires, ils ont complètement cessé. La respiration ne peut plus avoir lieu que par la peau.

Lorsque la dose de strychnine est plus considérable, la mort réelle ne tarde pas à remplacer la mort apparente. Au bout de peu d'heures, ou le lendemain, le cœur s'arrête et l'animal est définitivement mort. Chez les

mammifères, le cœur ne s'arrête pas non plus, en général, au moment même où la mort, produite par la strychnine, a lieu, et l'on peut entretenir les mouvements de cet organe en pratiquant la respiration artificielle. Si la dose absorbée par l'animal est relativement faible, on peut, par ce procédé, faire renaître la respiration spontanée et ramener la vie. Pendant qu'on pratique la respiration artificielle, des accès de tétanos strychnique se produisent; ils sont d'ordinaire moins violents que ceux qui ont précédé et déterminé la mort. Mais il faut se hâter de commencer les insufflations pulmonaires, car les centres bulbo-médullaires perdent très vite leur excitabilité fonctionnelle après la mort causée par les convulsions du strychnisme et, pour peu que l'on tarde, la respiration artificielle, tout en entretenant pendant un certain temps les mouvements du cœur, pourrait demeurer inefficace : on ne verrait se reproduire ni mouvements respiratoires spontanés, ni mouvements convulsifs, et le cœur s'arrêterait au bout d'un temps plus ou moins long.

Lorsque la dose de strychnine absorbée dépasse notablement celle qui est strictement suffisante pour tuer l'animal, la respiration artificielle, même commencée avant la mort, au moment, par exemple, où débute le premier accès de strychnisme ne peut pas toujours sauver la vie. Les convulsions se produisent d'abord extrêmement violentes, puis leur intensité diminue; elles ne consistent plus qu'en secousses plus ou moins faibles, généralisées, plus prononcées pour les membres que pour les autres parties du corps; elles cessent même parfois pendant quelques minutes pour recommencer ensuite. Comme l'a fait voir Ch. Richet, cet état peut se prolonger plusieurs heures, même lorsque la dose de strychnine est très considérable; mais les animaux finissent par succomber le plus souvent par arrêt du cœur, bien que l'on ait continué à pratiquer avec soin la respiration artificielle.

Quelle est, continue Vulpian, la cause des convulsions provoquées par la strychnine chez les animaux?

Cette question implique la solution préalable d'un autre problème, à savoir : de celui qui concerne le lieu d'action de la strychnine. Des convulsions peuvent être produites chez un animal vertébré par une excitation de l'encéphale, ou de la moelle allongée, ou de la moelle épinière, ou des nerfs ou des muscles. Sur quels organes parmi ceux-là porte l'action de la strychnine? Il est démontré que c'est sur le bulbe rachidien et la moelle épinière. En effet, il est positif que les parties les plus élevées de l'encéphale sont hors de cause dans la production des effets caractéristiques de l'empoisonnement strychnique. Pour s'en convaincre, il suffit d'enlever sur une grenouille ou sur un jeune mammifère les hémisphères cérébraux et de soumettre ensuite l'un ou l'autre de ces animaux à l'action de la strychnine, et on verra que les

phénomènes de l'intoxication seront tout à fait les mêmes que chez un animal semblable entièrement intact.

Ce n'est donc pas par suite d'une action de la strychnine sur les muscles ou sur les nerfs moteurs que les convulsions se produisent chez les animaux strychnisés, mais bien par une action sur les centres bulbo-médullaires.

Mais la strychnine agit-elle sur toute la longueur des centres bulbo-spinaux ou seulement sur les parties les plus élevées de ces centres, c'est-à-dire sur le bulbe rachidien et la région de la moelle la plus rapprochée du bulbe? Après avoir examiné les opinions émises à ce sujet et étudié expérimentalement cette question, Vulpian admet que toutes les régions de l'axe bulbo-spinal sont impressionnées d'une façon analogue par la strychnine et que ces diverses régions peuvent alors donner lieu aux brusques et violentes réactions réflexes qui caractérisent le strychnisme. Tous les physiologistes sont d'ailleurs d'accord sur ce point. Vulpian admet également que c'est surtout sur la substance grise des parties excitables du bulbe rachidien et de la moelle épinière que porte l'influence de la strychnine et que les effets convulsifs sont dus à l'excitabilité réflexe de la substance grise de la moelle épinière exaltée par la strychnine. Cette exaltation, suivant toute vraisemblance, est incomparablement plus considérable que celle à laquelle donne lieu la section de la moelle épinière ou la destruction de l'éncéphale.

Les excitations provenant de tel ou tel point du corps, au lieu de se propager en suivant une certaine direction dans la moelle épinière et d'y mettre en action d'une façon plus ou moins élective tels ou tels foyers d'excitation motrice, se dispersent immédiatement dans toute l'étendue de la substance grise bulbo-médullaire et donnent lieu à des réactions d'ensemble toujours les mêmes et dont la forme et la direction ne sont régies dans les diverses régions du corps que par la puissance prédominante de tels ou tels groupes musculaires.

Il est encore une question qui pourrait être soulevée à propos du mécanisme de l'action de la strychnine sur la moelle épinière.

Tous les éléments anatomiques propres de la substance grise de la moelle sont-ils mis en état de surexcitabilité? La strychnine agit-elle exclusivement, au contraire, sur ceux de ces éléments qui jouent un rôle dans le fonctionnement sensitif, en laissant intactes, ou à peu près, les propriétés physiologiques de ceux qui fonctionnent comme éléments moteurs? La strychnine agit sur tous les éléments; il n'est guère possible de supposer, entre les éléments moteurs et les éléments sensitifs de la moelle épinière, une différence d'état moléculaire ou d'état chimique telle que la strychnine puisse agir sur les uns à l'exclusion des autres.

Relativement à l'action de la strychnine sur les fibres nerveuses sensitives et même sur leur foyer d'origine bulbo-médullaire, on peut conclure, comme l'avaient déjà fait Martin Magron et Benison : La strychnine ne détruit pas les propriétés physiologiques des fibres nerveuses sensitives et de leurs foyers d'origine. La sensibilité n'est pas abolie chez les animaux empoisonnés par la strychnine.

La strychnine a une très grande action sur le cœur. Les expériences qui ont été faites semblent démontrer que les modifications des mouvements du cœur pendant la période de résolution musculaire qui suit la période spasmodique initiale n'ont pas pour seule origine une excitation des parties de l'appareil nerveux intrinsèque du cœur qui exercent une action modératrice sur cet organe. C'est plutôt un effet d'une influence particulière, parésiante en quelque sorte, s'exerçant soit sur le myocarde, soit plutôt sur les centres nerveux excito-moteurs situés dans les parois du cœur.

La strychnine a une influence marquée sur le fonctionnement de la plupart des viscères. Chez les animaux strychnisés, la tunique musculaire des vaisseaux, les muscles orbito-oculaires de H. Müller, les muscles de l'iris, présentent de vrais spasmes tétaniques. On peut en provoquer aussi dans les parois de l'intestin, dans celles de la vessie, dans la rate.

Il est probable même que tous les muscles à fibres lisses peuvent être pris de convulsions réflexes.

L'action de la strychnine sur le foie est remarquable. Schiff a montré depuis longtemps que l'intoxication strychnique peut produire un diabète artificiel. La production du diabète artificiel serait due, d'après Schiff, à une excitation de la glande hépatique ; l'état de tétanisation générale déterminé par la strychnine serait la condition de la genèse de cette glycosurie. Cette opinion de Schiff ne saurait être admise que sous réserves. On conçoit, en effet, que les modifications de la circulation produites par les convulsions du strychnisme puissent jouer un rôle prédominant dans cette action de la strychnine.

D'autre part, ce poison, par sa présence dans le foie et sa pénétration dans les cellules hépatiques, peut agir tout autrement que par véritable excitation.

D'après Röhrig, les convulsions dues à l'intoxication strychnique agiraient encore d'une autre façon sur le foie. Sous l'influence de l'augmentation de la pression du sang qui a lieu chez les animaux strychnisés, on verrait diminuer la sécrétion biliaire. Ici encore, il faut tenir un certain compte de l'influence directe du poison sur les éléments anatomiques de l'organe.

Quant à la sécrétion salivaire, elle est fortement influencée par la strychnisation.

Edward C. Spitza, dans un mémoire couronné par l'*American neuralogical Association*, a étudié les effets de la strychnine sur le cerveau, la moelle épinière et les nerfs; il donne les conclusions suivantes :

La strychnine exerce son influence sur les animaux en agissant sur l'appareil nerveux central et sur le système vaso-moteur, mais elle peut amener la mort d'espèces animales dépourvues de ces deux systèmes, et doit par conséquent être considérée comme agissant mortellement sur tous les tissus complexes.

La strychnine agit sur la substance grise, sur toute la substance grise, de la même manière et affecte ses éléments sensitifs et moteurs.

La substance blanche et les nerfs périphériques ne jouent que le rôle passif de conducteurs.

La strychnine n'a pas d'action locale sur les nerfs et sur les muscles.

Elle affecte localement les organes périphériques terminaux de sensibilité spéciale.

Elle produit des spasmes toniques chez tous les vertébrés.

Chez les vertébrés supérieurs, il s'y ajoute des spasmes cloniques.

Cette différence sous ce rapport entre les vertébrés supérieurs et inférieurs est due probablement à la différence du système nerveux.

Les spasmes cloniques sont plus intenses, toutes choses égales d'ailleurs, chez les petits animaux que chez les grands.

Chez les animaux supérieurs, les spasmes sont dus à l'action de l'alcaloïde sur les parties centrales du système nerveux, la protubérance, le bulbe et la moelle.

Le maximum de l'influence tétanisante est intra-crânien; de là, elle diminue progressivement en allant vers l'extrémité postérieure de la moelle.

La strychnine tue directement les vertébrés inférieurs par épuisement nerveux; les supérieurs, en règle générale, par asphyxie et congestion veineuse du système nerveux ajoutées à l'épuisement. A très hautes doses, elle est directement mortelle pour le système nerveux.

Son action vaso-motrice est d'augmenter la pression sanguine et la rapidité du courant sanguin en contractant les artères. Cet effet est indépendant du système nerveux central.

Son action sur le cœur est d'augmenter la systole et de prolonger la diastole; le cœur peut cesser de battre par rigidité tétanique à une période quelconque. Ces effets sont produits :

1° Par l'action de l'alcaloïde sur les ganglions du cœur ;

2° Par l'intermédiaire du pneumogastrique.

A fortes doses, il se produit des spasmes probablement d'origine corticale.

La strychnine, après son administration, se répand dans tous les organes du corps; on la trouve dans toutes les parties du cerveau, la moelle et les nerfs.

Elle est en plus grande quantité dans la substance grise que dans la substance blanche; elle ne produit d'effets visibles ni dans les fibres, ni dans les cellules nerveuses, quel que soit le temps écoulé depuis son administration.

On trouve après la mort des lésions qui ne sont pas dues à l'action directe de la strychnine, mais à des résultats secondaires.

Des lésions chroniques permanentes sont produites dans le cœur du tétano-strychnique chronique; on doit aussi les rapporter à des effets secondaires.

La strychnine augmente l'excitabilité réflexe, mais tous les spasmes strychniques ne sont pas dus à ce facteur; quelques-uns dépendent d'une irritation directe des cellules motrices.

Effets thérapeutiques. — La strychnine a été essayée dans un grand nombre d'affections. Dans le traitement de plusieurs, elle donne d'excellents résultats. Ses effets thérapeutiques lui ont assigné depuis longtemps un des premiers rangs dans la matière médicale. Nous allons passer en revue les différents cas où elle semble le mieux réussir.

Alcoolisme. — Luton a préconisé l'usage de la strychnine pour arrêter les envahissements de l'affection alcoolique. Il attribue à ce médicament des propriétés extrêmement remarquables. Dans l'alcoolisme avéré, ou mieux dans ses explosions symptomatiques les moins contestables, le traitement, dit-il, n'offre aucune difficulté. On entre d'emblée dans l'emploi du remède; mais alors, il ne faut pas craindre les doses les plus élevées; le succès est à ce prix. L'alcoolisme imminent vient, ajoute le praticien, à la suite d'excès consentis, de longues dégustations chez les marchands de vins de Champagne, d'un usage inconscient de boissons alcooliques trop largement versées, d'une existence passée au milieu d'émanations spiritueuses. Il s'annonce, comme on le sait, par la dyspepsie, l'embarras gastrique, l'insomnie, la trémulation musculaire, etc. La médication strychnique est ici toute-puissante. On peut prendre son temps pour l'appliquer et se contenter de doses modérées. Souvent, il suffit de quantités extrêmement petites pour obtenir en peu de jours d'excellents résultats. Placé par les circonstances dans un milieu où l'alcoolisme fleurit spontanément et s'épanouit sous les formes les plus diverses, Luton, grâce à la strychnine, a combattu avec succès le terrible fléau. Son exemple a été suivi par un grand nombre de médecins, et aujourd'hui le traitement de l'alcoolisme par la strychnine est journellement usité. L'observation suivante, quoique datant déjà de loin, rapportée par le D[r] Morey, doit vivement engager les praticiens à essayer de cette énergique médication. Il

s'agit d'un alcoolique qui avait l'habitude de prendre de la strychnine. « Je vis cet homme, dit le Dr Morey, pour la première fois à la fin de 1861, et je connus bientôt son habitude de prendre de la strychnine après une débauche longue et continuelle et alors qu'il était soumis à l'empire du *delirium tremens*. Ce qui, la première fois, éveilla mon attention, c'est qu'il me demanda un flacon de strychnine ; il prit le flacon, versa la strychnine dans sa main et la porta à sa bouche avec aussi peu de soin que s'il se fût agi de simple sel, et, dans l'espace d'une demi-heure, n'éprouvant pas les effets qu'il désirait, il répéta la même opération et continua de le faire jusqu'à ce qu'il fût complètement revenu de son ivresse.

« La quantité exigée répondait à la longueur du temps pendant lequel il avait bu et à la quantité de whisky qu'il avait absorbée. Je fus frappé du pouvoir merveilleux qu'avait ce poison de le rendre complètement sobre et de laisser son économie si entièrement dégagée de tout trouble nerveux, sans rougeur ni bouffissure de la face, et aussi sans ce regard hébété et cet estomac irritable de l'ivrogne. Après une débauche de boisson d'environ deux semaines, avec tous les symptômes précurseurs du *delirium tremens*, il se leva le matin, l'esprit lucide, les yeux brillants, le teint frais et clair et avec toutes les apparences d'un homme dans un état parfait de santé et de vigueur, et il déjeuna d'aussi bon appétit que d'ordinaire, puis il alla à son travail comme s'il n'eût jamais pris une goutte de whisky de sa vie. Ma curiosité étant surexcitée par un fait si bizarre, je me mis à le questionner sur la manière dont il avait commencé à faire usage de ce terrible poison et sur les raisons qui l'avaient amené à le faire ; mais je le trouvai plein de réticences et n'ai pu jusqu'à ce jour pénétrer les causes qui ont pu le déterminer à employer un agent si redoutable. Tout ce qu'il voulut me dire, c'est qu'il a commencé à en faire usage en 1856. De 1861 à 1867, je le vis très souvent, et presque chaque fois que je le vis, il prit de la strychnine, jusqu'au moment où ce fait cessa d'être pour moi un objet de curiosité, si ce n'est pour étudier son action physiologique. Chaque fois qu'il prit de la strychnine, toute apparence d'alcoolisme disparaissait dans un temps très court. »

Récemment, les Drs Journet et Bonnaud ont publié une observation intéressante sur le traitement de l'alcoolisme par les injections de sulfate de strychnine. Le sujet fut rendu à la santé après avoir absorbé, en deux jours, 11 centigrammes de strychnine sans le moindre accident.

Anémie. — En renforçant l'activité de la substance grise de l'isthme de l'encéphale et de la moelle épinière et en agissant ainsi d'une façon indirecte sur le fonctionnement des organes hémoplastiques, la strychnine, dans certains cas d'anémie, peut exercer une influence favorable. Si à la strych-

nine, on ajoute les ferrugineux, le quinquina, l'hydrothérapie, on obtiendra de très bons résultats de cette médication mixte.

Amblyopie, amaurose, atrophie papillaire. — On a conseillé l'emploi de la strychnine pour le traitement de l'amblyopie et de l'amaurose. Il va sans dire qu'il ne s'agit que des cas où ces états morbides ne dépendent pas d'une lésion anatomique évidente, telle que la névrite optique, l'atrophie des papilles, des nerfs optiques, les hémorragies rétrorétiniennes, la rétinite, etc. Si la cécité ou l'amblyopie ne dépendent ni de ces lésions, ni de lésions des bandelettes optiques, des corps genouillés, des tubercules quadrijumeaux, etc.; si, en un mot, elles ne se rattachent à aucune altération bien manifeste de l'une ou de l'autre des parties du système nerveux qui concourent à la constitution de l'appareil de la vision, la strychnine possède une action d'une utilité incontestable, en stimulant l'activité des éléments anatomiques, soit de la rétine, soit de la substance grise des centres nerveux.

Le Dr Stocker, d'Edimbourg, est le premier qui ait signalé le traitement de l'amaurose par la strychnine. Il a considéré ce remède comme un stimulant, soit de la matière nerveuse des nerfs, soit de leur système capillaire, par conséquent ne pouvant être employé avec succès dans les cas d'amaurose causée par la paralysie du nerf optique et de la rétine. Le Dr Middlemore, de Birmingham, recommande l'emploi de la strychnine dans la plupart des cas d'amaurose où l'organe de la vision n'est qu'affaibli.

Le Dr Miquel a traité sept amaurotiques aveugles par la strychnine. Trois ont recouvré la vue complètement; deux, qui ne voyaient le jour qu'imparfaitement, sont devenus assez clairvoyants pour se conduire et même pour lire de gros caractères. Les deux derniers n'ont éprouvé aucune amélioration.

Le Dr Pétrequin, de Lyon, a rapporté un grand nombre d'observations de guérisons d'amaurose par la strychnine. Pour que ce traitement réussisse, il ne faut jamais oublier, dit-il, que l'amaurose est une maladie complexe et qu'il y a des indications diverses à remplir préalablement, suivant les cas, l'ancienneté et l'acuité de la maladie.

Seamann, Frémineau et plusieurs autres praticiens ont relaté différents cas de guérisons par les injections sous-cutanées de strychnine. Plusieurs de ces cas avaient résisté à tous les moyens usités habituellement.

Nous devons à Spœth l'observation suivante : Une jeune fille de vingt-deux ans, bien constituée, régulièrement menstruée, sujette à la migraine, était atteinte, depuis quelques mois, d'un affaiblissement de la vue; elle avait, en outre, un strabisme périodique divergent à gauche.

Ayant été consulté, le docteur examina les yeux de cette jeune fille à l'ophtalmoscope et ne trouva rien; il porta le diagnostic suivant : paralysie

fonctionnelle incomplète de la rétine, sans altération organique appréciable. Les émissions sanguines locales, les purgatifs, les pédiluves furent employés tour à tour sans succès. Enfin, on tenta des injections hypodermiques de strychnine et, au bout de trois semaines, la vue était complètement revenue.

Le Dr Rouire a étudié l'action de la strychnine dans l'atrophie papillaire ; il croit, comme l'ont montré les recherches de Hippel et de Sandi, que la strychnine a une action directe sur les éléments nerveux rétiniens. On administre le sulfate ou le nitrate de strychnine à la dose de 1 à 3 milligrammes ; on peut même atteindre graduellement 10 milligrammes. Voici d'ailleurs les conclusions du Dr Rouire :

La strychnine exerce une action réelle sur les fibres du nerf optique.

Cette action a pour effet d'augmenter l'acuité visuelle, d'élargir le champ visuel.

Sous l'influence de ce traitement, l'acuité se relève, le champ s'élargit même lorsqu'on a affaire à une atrophie papillaire avec lésions matérielles.

Ces différents effets de la strychnine peuvent avoir lieu même chez les atrophies tabétiques.

Dans ce dernier cas, contrairement à ce qui a lieu dans certaines atrophies, on n'obtient de résultat satisfaisant qu'à la longue et en augmentant progressivement les doses.

Nagel, et après lui J. J. Chisolm, ont prétendu que la strychnine en injections hypodermiques peut exercer une influence favorable sur l'atrophie de la choroïde et sur l'atrophie des nerfs optiques. Chisolm aurait obtenu de bons effets de ces injections dans des cas d'héméralopie, d'amblyopie, d'amaurose, par intoxication du tabac.

V. Hippel a été conduit, par des expériences faites sur lui-même, à admettre que la strychnine augmente l'acuité visuelle, surtout pour le bleu ; qu'elle agrandit le champ visuel et qu'elle recule le point le plus éloigné de la vision distincte. H. Cohn a constaté aussi que l'acuité visuelle est accrue par les injections sous-cutanées de strychnine et que le champ visuel est élargi pour le bleu, mais non pour le blanc. Il conclut, d'ailleurs, de la comparaison des différents faits rapportés par les auteurs et de ceux qu'il a observés lui-même, que la strychnine n'a pas d'action curative dans les cas d'atrophie des nerfs optiques.

Ascite. — Les deux observations suivantes, que nous devons au Dr Mac Kie, de Woodlawn, laissent supposer que la strychnine n'est pas sans influence sur l'ascite et ne peuvent qu'engager les praticiens à essayer cette médication.

Le docteur rapporte qu'il soigna, il y a quelques années, une négresse

atteinte d'ascite et qui avait été déjà ponctionnée plusieurs fois par un autre médecin. Les ponctions furent continuées régulièrement toutes les deux semaines jusqu'au moment où la malade devint hémiplégique. On prescrivit, pour cette dernière affection, de la strychnine à doses croissantes et on la continua jusqu'à ce que la malade recouvrît l'usage de ses jambes, les bras demeurant sans force. Sous ce traitement, l'hydropisie disparut et ne revint jamais, bien que la malade vécût encore plusieurs années.

En février 1872, Mac Kie fut appelé auprès d'une mulâtresse chez laquelle une hydropisie abdominale s'était soudainement développée et à un degré tel qu'il fallut bientôt avoir recours au trocart. Après avoir pratiqué ce mode de traitement tous les douze à quatorze jours, pendant six mois, on donna alors la strychnine régulièrement trois fois par jour pendant sept semaines, et alors on pu se contenter de faire la ponction une fois par mois. Il y a deux ans, la malade reprit ce médicament à doses croissantes comme auparavant et le continua, jusqu'à tolérance, environ douze semaines. En février 1876, onze mois s'étaient écoulés depuis la dernière ponction et elle déclara que son ventre n'était pas plus volumineux qu'avant sa maladie.

Asthme. — La strychnine est employée dans le traitement de l'asthme; elle paraît donner de bons résultats lorsque les accidents de l'asthme ne sont pas liés à une affection du cœur. Il est possible, d'après Vulpian, que le médicament agisse dans ce cas en tendant à ramener au degré normal, par mécanisme réflexe, le tonus affaibli des fibres musculaires bronchiques.

Crampe des écrivains. — Le Dr Annandale, d'Édimbourg, a soigné un malade atteint de cette affection depuis plusieurs semaines. Il avait essayé la strychnine à l'intérieur et le galvanisme, mais sans effet, lorsqu'il résolut d'employer la strychnine en injections hypodermiques. Avant de commencer les injections, le malade éprouvait : une perte des forces de la main, une flexion spasmodique du pouce en écrivant, de la douleur dans la nuque. Neuf injections sous-cutanées furent faites dans les fléchisseurs et les extenseurs de l'avant-bras et eurent pour résultat le retour complet des forces, la cessation de la douleur dans la nuque et une amélioration partielle dans la flexion du pouce.

Choléra. — On a essayé la strychnine dans le traitement du choléra. Plusieurs docteurs ont prodigué à cette médication des louanges excessives; d'autres, au contraire, l'ont attaquée avec une extrême violence, comme étant un moyen inefficace et en même temps dangereux. Sans partager l'enthousiasme ridicule des uns, ni s'associer à l'esprit d'exclusion des autres, on peut dire que dans certaines formes de cette terrible affection, la strychnine peut rendre des services.

Il est certain que dans la période algide du choléra, la strychnine doit échouer et échoue, en effet, comme tous les autres agents de la matière médicale. Que peut un médicament, si énergique qu'il soit, lorsque la sensibilité est éteinte et l'absorption supprimée? Mais s'il se présente une forme de choléra moins grave, et si le patient se trouve dans des conditions qui permettent à l'agent médicamenteux de manifester son action, il est certain que la strychnine, en vertu de ses propriétés excitatrices, sera capable d'aider efficacement à la réaction, au même titre que beaucoup d'autres remèdes toniques et stimulants, et de ranimer quelquefois assez promptement les fonctions radicales qui ont reçu de la cause morbide une atteinte directe et profonde.

Il est même possible, dit Trousseau, qu'en raison du mode d'action tout spécial de la strychnine, la réaction développée sous son influence, au lieu d'être vive, brusque et impétueuse, comme elle l'est trop souvent après l'emploi des stimulants diffusibles, se produise d'une façon plus ménagée, plus progressive et en même temps mieux soutenue, et que, par suite, cette réaction soit moins sujette à développer des phénomènes de congestion encéphalique violente. Tout cela est possible, malheureusement cela n'est pas encore démontré par des faits irréfragables. Aussi, lorsqu'il s'agit d'une substance aussi énergique, il est sage et prudent de la réserver pour les cas où son opportunité thérapeutique préalablement reconnue peut la réclamer.

Chorée. — Lejeune est le premier qui ait attiré l'attention sur le traitement de la chorée par la strychnine. Après lui, Niemann, Cazenave, et plusieurs autres praticiens ont employé la strychnine avec succès dans plusieurs cas qui avaient résisté à tous les moyens employés. Trousseau, entre les mains duquel ce médicament avait parfaitement réussi, l'a beaucoup préconisé. Fouilhoux et Rougier en ont fait autant. Grâce aux expériences de ces savants, grâce à la publicité donnée à de nombreuses observations de guérison, le traitement de la chorée par la strychnine était devenu presque général à une certaine époque.

L'idée de cette indication avait-elle été inspirée par des vues théoriques sur la nature, ou plutôt sur le mécanisme de la production des symptômes de la chorée? Cela est probable; on avait sans doute cru, dit Vulpian, que l'incoordination, le désordre des mouvements, avaient pour cause un affaiblissement de la réflectivité normale des diverses parties de l'axe cérébro-spinal, et l'on avait probablement pensé que la strychnine, en ramenant cette réflectivité à son état normal, pourrait avoir raison du désordre moteur caractéristique de la chorée.

Si cette supposition est juste, si c'est bien une vue de ce genre qui a conduit à essayer la strychnine dans le traitement de la chorée, il faut dire que cette

vue de pathogénie était bien incomplète, car elle ne tenait pas compte des phénomènes symptomatiques de la chorée, qui montrent que la sensibilité, l'intelligence, etc., sont atteintes, aussi bien que la motilité, chez les choréiques. Et même, en ce qui concerne la motilité, cette vue était inexacte, car les troubles du mouvement dans la danse de Saint-Guy ne consistent pas seulement dans l'incoordination des mouvements; il y a surtout des impulsions involontaires et irrégulières qui provoquent des mouvements au milieu du repos le plus complet de la motricité volontaire, ou qui troublent d'une façon plus ou moins considérable le fonctionnement de cette motricité, lorsqu'elle entre en jeu pour produire les mouvements nécessités par l'accomplissement des actes de la vie animale (locomotion, préhension, langage, etc.). En tout cas, quelle que soit l'idée théorique qui a inspiré la pensée d'essayer la strychnine dans le traitement de la chorée, l'expérience a montré que cette médication n'avait aucune efficacité spéciale.

Chute du rectum. — La chute du rectum chez les enfants ne constitue pas en général une maladie grave. Pour la guérir, on a employé, et assez souvent avec succès, les lotions astringentes avec les décoctions de quinquina, de ratanhia, la solution d'alun, le sulfate de fer, la compression anale au moyen d'un appareil approprié, ou bien encore, des suppositoires auxquels on avait ajouté quelque substance astringente.

Il faut dire, toutefois, que même chez les enfants, ces moyens n'ont qu'une action fort lente et sont assez souvent inefficaces. C'est pourquoi l'on a songé à une médication basée sur la nature de la cause principale de la maladie, que l'on a attribuée en partie au défaut de tonicité et de contractibilité du muscle sphincter anal, et c'est dans le but de rendre au sphincter sa tonicité que Schwartz, le premier, a préconisé la noix vomique et son principe actif. Duchaussoy a retiré d'excellents résultats de la strychnine appliquée par la méthode endermique. Behier s'en est servi par injections sous-cutanées avec les plus grands avantages. Dolbeau, par le même moyen, a obtenu deux guérisons radicales. Chez sa première malade, l'infirmité datait de deux ans, la muqueuse faisait à chaque garde-robe une saillie de 3 centimètres. Une simple pression suffisait à la réduire. Le deuxième malade était un garçon de cinq ans chez lequel le rectum faisait à chaque garde-robe une saillie de 3 centimètres 1/2. On avait essayé les bains, les lavements froids et astringents, et l'électricité. Une simple injection suffit. Foucher, qui doit à ce moyen de nombreux succès, le considère comme méritant de prendre une place importante dans la thérapeutique des chutes du rectum, à cause de sa simplicité, de l'absence de tout inconvénient et du peu de douleur qu'il détermine.

Colique de plomb. — La strychnine a été utilisée dans le traitement de la colique de plomb. Le Dr Serres lui attribue une grande efficacité ; dans ce cas, les effets curatifs de la strychnine doivent certainement être rapportés à son influence spéciale sur le système nerveux rachidien et notamment sur les plans musculaires du canal intestinal frappés d'inertie par l'agent toxique.

Cystite catarrhale. — La strychnine a été employée pour la guérison de la cystite catarrhale. Le Dr José del Olmo a publié une observation ayant pour sujet un vieillard, âgé de soixante-treize ans, atteint de cystite chronique compliquée de rétention d'urine.

Il fit dans la vessie une injection contenant 2 centigrammes de strychnine. Dès la première dose, il y eut une sensation de ténesme qui augmenta lors des injections successives. Après la cinquième dose, des urines sédimenteuses abondantes purent sortir sans la sonde ; elles ne tardèrent pas ensuite à être émises par jets, et dès ce moment l'amélioration générale fut manifeste. Des lavements à la térébenthine furent administrés et achevèrent la guérison. Il est évident que dans ce cas l'action de la strychnine n'a eu de prise que sur l'état d'inertie du plan musculaire de la vessie.

Les ténesmes éprouvés par le malade, le retour de l'émission spontanée des urines le prouvent ; l'intervention de l'agent tétanique ne s'adressait seulement qu'à un des éléments de l'affection. Il faut bien reconnaître que le véritable agent anticatarrhal employé chez ce malade a été l'huile essentielle de térébenthine.

Dyspepsie. — Schmidtmann a le premier proposé le traitement des dyspepsies par la strychnine. L'expérience a démontré que cette médication était particulièrement applicable aux vieillards ou à ceux qui se trouvent avant l'âge dans les conditions physiques de la vieillesse ; elle convient à cet état particulier du canal intestinal dans lequel la digestion est très lente et assez douloureuse, s'accompagne de flatuosités, de gonflement du ventre et de constipation, sans que d'ailleurs il y ait jamais ni fièvre, ni amertume de la bouche, ni nausées. Ce médicament, il faut bien le proclamer, est loin d'être exclusivement approprié à ces dernières conditions. Chez les jeunes sujets, les préparations de strychnine donnent souvent des résultats extrêmement remarquables, dans certaines formes de dyspepsies rebelles, notamment dans celles qui s'accompagnent de flatuosités et de douleurs comme paroxystiques.

Dans ces circonstances, Trousseau et, après lui, un grand nombre de praticiens renommés, n'ont eu qu'à se louer d'une préparation ancienne et très honorablement connue, la liqueur de Beaumé, qui agit par la strychnine qu'elle contient et qui rend chaque jour d'importants services, lorsqu'elle est maniée par des médecins habiles et expérimentés, quoi qu'en disent les phy-

siologistes qui ne trouvent pas d'explication dans leurs données expérimentales de l'action de cette substance énergique, ou lui attribuent seulement une efficacité réelle dans les cas de parésie de la tunique musculaire de l'estomac. Dans la dyspepsie atonique, en stimulant l'estomac et en régularisant la digestion, elle prévient le pyrosis et la gastrodynie.

Emphysème pulmonaire. — Homolle a retiré de très bons effets de la strychnine dans l'emphysème pulmonaire. Les médecins espagnols ont prôné beaucoup cette substance. Comme Homolle, il s'en sont servi pour relever la contractilité des vésicules pulmonaires et, comme lui, ils ont obtenu un soulagement des plus satisfaisants dans les cas où tous les moyens ordinaires avaient été mis en usage sans succès. Homolle avait pour habitude de donner 3 milligrammes de strychnine par jour.

Étranglement intestinal. — Homolle a mis à profit, pour combattre de véritables accidents d'étranglements intestinaux, la propriété que possède la strychnine d'agir sur le plan musculaire du canal intestinal. Il a cité plusieurs faits très intéressants de hernies étranglées où le chirurgien s'apprêtait à faire l'opération du débridement, et où la strychnine appliquée comme ressource dernière avait réussi à rétablir le cours des matières et à faire disparaître tous les symptômes de l'étranglement. Plusieurs médecins ont suivi son exemple et obtenu des résultats analogues.

Impuissance. — Trousseau a traité l'impuissance par la strychnine. Nous avons, dit-il, été conduit à cette médication par l'observation des phénomènes que nous avions excités chez un de nos malades. C'était un homme atteint depuis trois ans d'une paraplégie complète avec chorée. Les membres thoraciques et abdominaux, la vessie, le rectum étaient paralysés du mouvement; la sensibilité était conservée, l'intelligence était d'ailleurs entière. Depuis le début de la maladie, l'excitabilité des organes génitaux était complètement éteinte. Sous l'influence de la strychnine, les mouvements se rétablirent presque complètement, le tremblement cessa, et, après un mois de traitement, survinrent des érections qui, d'abord faibles, acquirent bientôt la même énergie qu'auparavant et revinrent chaque nuit. Bientôt, fixant notre attention sur ce curieux phénomène, nous constatâmes les mêmes effets sur un couvreur, âgé de quarante ans, qui avait un affaiblissement notable des extrémités inférieures et qui, depuis sept mois, n'avait pu avoir de rapports avec sa femme.

En quinze jours de traitement, il marchait d'un pas plus assuré.

D'autre part, les organes génitaux étaient dans un état d'excitation d'autant plus remarquable que les forces musculaires des membres ne se rétablissaient pas avec la même énergie. Nous avons chez une femme observé des

effets analogues. Enfin, nous avons obtenu d'aussi heureux résultats chez un jeune homme de vingt-cinq ans, constitué d'ailleurs comme un athlète, mais qui, depuis dix-huit mois qu'il était marié, n'avait eu avec sa femme que des rapports presque fraternels ; nous sommes parvenu à lui donner une virilité qu'il perdit cependant quelque temps après, nonobstant l'usage de la strychnine. Des expériences nombreuses ont confirmé les résultats de ces premiers essais, et aujourd'hui les recueils scientifiques abondent en cas de guérison.

Incontinence. — L'incontinence ou la rétention d'urine dépendant d'une paralysie de la vessie ont été traitées avec avantage par la strychnine. Lafarge, de Bordeaux, a guéri en sept semaines un vieillard atteint de rétention d'urine. Mauriat a rapporté que deux frères d'une constitution lymphatique, l'un de treize, l'autre de quatorze ans, étaient sujets à une incontinence d'urine nocturne ; on leur administra de la strychnine. La guérison eut lieu en trois jours. On cessa au bout de quinze jours, et l'incontinence reparut. On reprit l'usage du médicament ; nouvelle guérison. L'infirmité reparut lorsqu'on cessa de nouveau le traitement. On recommença alors l'usage de la strychnine, que l'on continua pendant un mois, et la guérison fut désormais solide. Von Kelp attribue aux injections sous-cutanées de nitrate de strychnine, la guérison de deux petites filles atteintes d'incontinence nocturne d'urine.

Mydriase. — Au premier abord, il semble que l'emploi de la strychnine soit légitime dans les cas de mydriase sans lésion manifeste des diverses parties de l'œil. Mais la mydriase peut avoir pour cause soit un affaiblissement des fonctions des fibres fournies à l'iris par le nerf oculo-moteur commun, soit une excitation de celles que l'iris reçoit du sympathique cervical. Or, la strychnine qui serait peut-être utile, dit Vulpian, dans le premier cas, augmenterait au contraire probablement le mal dans le second cas. Car la strychnine détermine un certain degré de mydriase, du moins quand elle est absorbée soit par la membrane muqueuse du canal digestif, soit par le tissu cellulaire sous-cutané. On ne doit donc pas s'attendre à voir la strychnine réussir dans tous les cas de mydriase de cause nerveuse, si tant est qu'elle réussisse quelquefois.

Névralgie. — Quelques praticiens ont recommandé la strychnine pour le traitement des névralgies. Le Dr Lafarge a spécialement prôné ce moyen. Le Dr How cite le cas d'un malade qui souffrait d'une névralgie sous-orbitaire, depuis quinze ans, sans qu'aucun traitement eût pu le soulager. On donna quatre injections de 1 centigramme ; dès la deuxième, pratiquée dans la région douloureuse, le mal commença à s'amender considérablement. On

continua la médication hypodermique, mais on fit des injections dans la région du dos pour éviter l'inflammation locale. L'on continua trois semaines après la disparition de toute douleur. Le malade sortit de l'hôpital complètement guéri.

Paralysie. — Les études faites sur le mécanisme de l'action physiologique de la strychnine devaient naturellement conduire à essayer l'emploi de cette substance dans le traitement des maladies du système nerveux. C'est d'abord dans des cas de paralysie que l'on a institué des essais de ce genre. Dans ses leçons de physiologie, Vulpian traite comme suit cette intéressante question : On avait, dit-il, pensé que chez des malades atteints d'hémiplégie ou de paraplégie, la strychnine pourrait peut-être, en produisant une exaltation des propriétés de la substance grise des centres nerveux, favoriser le retour du mouvement dans les parties paralysées.

Dans le cours des essais thérapeutiques faits au moyen de la strychnine, on constata une particularité très remarquable et digne de la plus grande attention. En prescrivant cette substance à doses progressivement croissantes, on arrivait au bout d'un certain nombre de jours à déterminer l'apparition de raideurs spasmodiques, premières manifestations de l'action convulsivante de la strychnine. Or, chez les hémiplégiques, c'était seulement dans les membres du côté paralysé que se montraient tout d'abord ces raideurs. Cette remarque a été faite pour la première fois par le professeur Fouquier et, depuis lors, on a eu souvent l'occasion d'en vérifier l'exactitude. Il en est, du reste, de même chez les paraplégiques soumis à cette médication : les membres inférieurs offrent seuls des spasmes convulsifs lorsqu'on a atteint certaine dose, en augmentant chaque jour la quantité prescrite d'un sel de strychnine.

Cette particularité a pu être facilement expliquée à l'aide des données que nous fournit la physiologie des centres nerveux. Voyons en premier lieu ce qui concerne l'influence de la strychnine dans les cas de paraplégie. Il convient d'établir avant tout que le phénomène rapporté tout à l'heure ne s'observe pas indistinctement dans tous les cas de paraplégie. Il ne se produit que lorsqu'il y a persistance de mouvements réflexes dans les membres paralysés et surtout dans les cas où ces mouvements sont exagérés. La strychnine ne provoque pas de raideurs spasmodiques de ces membres lorsque toute action réflexe est abolie.

Quand les mouvements réflexes se produisent avec une certaine force dans les membres inférieurs d'un malade atteint de paraplégie, il est clair que la cause de la paralysie siège au-dessus du renflement dorso-lombaire de la moelle épinière, et que la substance grise de ce renflement restée intacte et

ayant conservé ses aptitudes fonctionnelles, n'est plus en pleine communication avec les parties supérieures des centres nerveux. Or, dans de telles conditions, l'excitabilité réflexe de cette substance grise subit une exaltation plus ou moins prononcée. Il se produit là le même phénomène que celui qui se manifeste chez un animal dont la moelle épinière a été sectionnée vers le milieu ou la partie postérieure de la région dorsale. Cette lésion a pour conséquence, comme on le voit, une exaltation de la réflectibilité de la région lombaire de la moelle, et les mouvements réflexes sont provoqués bien plus facilement et avec plus d'intensité dans les membres postérieurs que chez un animal non opéré.

Si l'on prescrit une certaine dose d'un sel de strychnine à un malade atteint de paraplégie dans les conditions qu'on vient d'indiquer, la substance convulsivante sera mise par la circulation en rapport avec les éléments de la substance grise de la moelle épinière, aussi bien au-dessous du point sur lequel agit directement la cause de la paraplégie qu'au-dessus de ce point. Mais, comme chez ce malade, la substance grise de la moelle est plus excitable dans la région dorso-lombaire que dans les parties dorsales supérieures et dans la partie cervicale, on conçoit que l'éréthisme strychnique sera plus facilement déterminé dans la première région que dans les autres. En augmentant progressivement la dose prescrite de la substance toxique, il arrivera donc un jour où des accidents convulsifs plus ou moins marqués se déclareront dans les membres inférieurs, alors qu'aucune manifestation de ce genre n'aura lieu dans les parties supérieures du corps. S'il s'agissait d'un cas d'hémiparaplégie et si l'un des membres inférieurs offrait des mouvements réflexes exagérés, ce serait dans ce membre que se montreraient les premières raideurs convulsives.

On peut réaliser expérimentalement sur des animaux les conditions dans lesquelles ces phénomènes s'observent chez l'homme.

C'est par une explication toute semblable à celle que nous avons donnée à propos de la paraplégie, qu'on peut se rendre compte de ce qu'on observe chez les hémiplégiques soumis à la médication strychnique. Chez ces malades, la moitié latérale de la moelle épinière du côté opposé au siège de la lésion encéphalique présente un certain degré d'exaltation de son excitabilité réflexe. La strychnine agira donc plus rapidement sur cette moitié de la moelle épinière que sur l'autre et, par conséquent, sous l'influence d'une certaine dose de strychnine, des raideurs convulsives pourront se manifester dans les membres du côté paralysé, tandis que les membres du côté opposé seront encore entièrement dans l'état normal.

Quoi qu'il en soit de ces explications, nous devons dire que Trousseau,

dans d'anciennes paralysies symptomatiques d'épanchements de sang dans le cerveau ou de ramollissement, a obtenu des résultats inespérés. Bretonneau, après de nombreux essais, a formulé de la manière suivante les cas où l'application de la strychnine doit être tentée :

Les paraplégies symptomatiques d'une commotion de la moelle, alors que les symptômes primitifs sont passés et qu'il ne reste que la paralysie, celles qui suivent une inflammation de la moelle ou de ses membranes, lorsque tous les phénomènes d'irritation locale sont dissipés depuis longtemps, celles qui suivent le mal de Pott, lorsque la carie osseuse est guérie et que l'affaissement des vertèbres s'est complètement effectué, les paralysies diverses qui se sont développées sous l'influence du plomb.

Tanquerel a particulièrement insisté sur l'utilité de la strychnine dans les paralysies saturnines, et il a rapporté de nombreux faits recueillis dans le service d'Andral et Rayer.

Dans les cas de paralysie dépendant d'une lésion soit de l'encéphale, soit de la moelle épinière, la strychnine ne peut avoir aucune influence curative sur la lésion qui produit la paralysie (hémorragie cérébrale, ramollissement, tumeurs du cerveau, tumeurs intrarachidiennes, myelite aiguë ou chronique), et on a à tort pensé qu'elle pourrait favoriser le retour du mouvement dans les parties paralysées.

Le Dr Galicier, qui a particulièrement étudié l'influence de la strychnine sur la paralysie, tire de ses recherches et de ses observations les conclusions principales suivantes :

La strychnine en injections hypodermiques dans la paralysie produit un effet thérapeutique local et un effet thérapeutique général. L'effet thérapeutique local se manifeste plus ou moins vite après l'injection, suivant que le mouvement du muscle est complètement aboli ou plus ou moins incomplètement : Dans le dernier cas, de une à cinq minutes après l'injection ; dans le premier, de cinq à vingt minutes après ; quelquefois l'effet ne se manifeste qu'à la seconde injection ou même à la troisième, mais rarement. Dans ce dernier cas seul, le mouvement acquis ne se conserve pas toujours, dans les commencements, d'une injection à celle du lendemain ; il faut une série d'injections pour fixer définitivement le mouvement.

L'effet thérapeutique général se manifeste progressivement après une série d'injections ; ici rien de particulier.

Au point de vue thérapeutique, la strychnine en injections hypodermiques dans la paralysie, agit donc d'une façon analogue à celle de l'électricité, analogie connue depuis longtemps comme action générale ; elle isole l'action musculaire, elle décompose le mouvement, elle en est, en un mot, à la façon

de l'électricité, un agent d'analyse par son action générale. Ces deux effets combinés concourent à la guérison de la paralysie. La strychnine, comme l'électricité, renferme des membres réfractaires. Ce sont naturellement les mêmes. L'effet thérapeutique de la strychnine, comme celui de l'électricité, comme celui de tout agent de guérison, est, du reste, subordonné, dans ses manifestations et dans sa rapidité, à la loi générale d'observation, qui veut que les mouvements du membre inférieur reviennent plus promptement et plus complètement que ceux de la jambe et de l'avant-bras.

Outre les cas que nous venons de passer en revue, il en existe certains autres où la strychnine paraît jouir d'une certaine efficacité. Ainsi, on la recommande dans la dysenterie, les borborygmes, la colique des peintres, les fièvres intermittentes, les vers intestinaux, la sciatique, le tétanos, les vomissements incoercibles, etc. Quelques-unes de ces applications, il faut bien l'avouer, sont rationnelles, les autres paraissent généralement peu justifiées.

Elle a d'heureux et incontestables effets dans les cas d'affaiblissement des forces musculaires par débilitation de l'activité bulbo-médullaire, et peut rendre encore des services dans les cas de relâchement de certains sphincters, tels que le sphincter anal et le sphincter vésical, et dans les cas de paralysie vésicale ou de paralysie intestinale ; elle ne sera d'ailleurs utile que lorsque cette faiblesse des sphincters ou cette paralysie des parois, soit de la vessie, soit de l'intestin, sera due à une lésion des centres nerveux, lésion qui aura rendu plus ou moins impuissante l'action réflexe continue dont dépend le tonus de ces sphincters ou qui aura aboli les excitations fonctionnelles de la tunique musculaire de ces parois.

Mode d'emploi, formules. — La strychnine est un des poisons les plus énergiques que l'on connaisse. A la dose de 10 milligrammes elle agit d'une manière sensible, à celle de 5 à 6 centigrammes elle peut donner la mort ; c'est le type des médicaments tétaniques.

Elle s'emploie à l'intérieur à la dose de 1 centigramme qu'on élève successivement à 2 et même à 3 centigrammes. Comme il s'agit d'un médicament qui ne séjourne pas longtemps dans l'économie, on ne doit pas craindre de voir se produire des accidents sérieux par suite de l'accumulation de cette substance, lorsqu'on a soin de procéder avec prudence dans la progression quotidienne des doses.

A l'extérieur, on l'administre par la méthode endermique ou à l'aide d'injections hypodermiques. Dans ce dernier cas, il est d'usage de faire absorber la strychnine par une région de la peau ou du tissu cellulaire voisin de l'organe dont les fonctions sont en souffrance. C'est ainsi qu'on pratique les injections hypodermiques en avant de l'oreille sur le trajet du nerf facial, quand

il s'agit d'une paralysie de ce nerf près de l'œil, lorsqu'on veut traiter un affaiblissement de la vue, ou une parésie du muscle ciliaire. Cette pratique de l'introduction de la strychnine dans les tissus au voisinage de l'organe sur lequel on se propose d'agir, semble, dans la plupart des cas, n'offrir aucun avantage, ni être d'aucune utilité. Le fonctionnement de muscles affaiblis ne peut être modifié au moyen de la strychnine que par suite de l'influence exercée par cet agent sur les centres nerveux, à la condition, bien entendu, que les nerfs qui mettent en rapport ces centres et les muscles débilités aient conservé leur structure et leurs propriétés normales. Or, rien ne prouve qu'une injection de strychnine, pratiquée près de l'œil dans l'intention de ramener à l'état normal le fonctionnement du muscle ciliaire, puisse agir plus promptement ou plus facilement sur l'axe bulbo-spinal, soit même sur le ganglion ophtalmique, que si elle avait été faite dans une autre région quelconque du corps. Cette remarque s'applique à tous les cas dans lesquels on prescrit la médication strychnique locale.

L'initiale de son nom, quelque ressemblance physique ont été cause de terribles méprises entre ce toxique énergique et un simple vermifuge, la santonine. C'est pourquoi nous engageons nos confrères à apporter une minutieuse attention à l'exécution des diverses formules sous lesquelles on délivre ce corps.

Dans l'emploi thérapeutique, on choisit d'habitude le sulfate de strychnine, plus soluble dans l'eau que la strychnine et plus facile à doser.

Alcool de strychnine.

Strychnine	15 centigrammes.
Alcool à 90°	30 grammes.

Faire dissoudre. Dose : 6 à 24 gouttes dans potion, élixir, sirop.

Collyre. (Henderson.)

Strychnine.	1 décigramme.
Acide acétique étendu.	4 grammes.
Eau distillée	32 —

Embrocation. (Sichel.)

Strychnine	25 centigrammes.
Éther sulfurique.	16 grammes.

3 ou 4 frictions par jour sur le front.

Huile. (Cunier.)

Huile d'olive	40 grammes.
Strychnine	1 gramme.

4 frictions par jour avec 12 gouttes d'huile dans les cas d'amaurose.

Injection vésicale.

Sulfate de strychnine	1 centigramme.
Eau	100 grammes.

Faire dissoudre. Dose : l'injection entière en une fois après avoir vidé la vessie par la sonde. Cette injection doit être renouvelée, la dose de sulfate de strychnine peut être augmentée peu à peu selon les effets obtenus.

Liniment.

Huile d'olive	120 grammes.
Ammoniaque liquide	8 —
Baume de Fioraventi	15 —
Strychnine	30 centigrammes.

Pour frictionner le front et les tempes dans les cas d'amaurose torpide.

Pilules. (Furnari.)

Strychnine	1 décigramme.
Extrait de valériane	Q. s.

Faire 32 pilules. A prendre 1 tous les matins, à jeun, pendant les cinq premiers jours; on pourra ensuite en prendre 1 le matin et 1 le soir.

Pilules. (Magendie.)

Strychnine pure.	1 décigramme.
Conserve de roses	2 grammes.

Faire 24 pilules; 1 à 2 soir et matin dans la paralysie. On augmente progressivement la dose de strychnine.

Pommade. (*Caron Duvillard.*)

Pommade mercurielle double . .	40 grammes.
Strychnine	5 décigrammes.
Huile essentielle d'amandes amères.	10 gouttes.

Mêler. 4 grammes pour chaque friction. Cette pommade convient dans les ophtalmies graves; elle a l'avantage de combattre l'inflammation et de tenir la pupille assez dilatée pour n'en pas craindre l'atrésie.

Pommade. (Sichel.)

Cérat	2 décigrammes.
Pommade au garou	2 —
Strychnine.	1 centigramme.

Mêler. Ce mélange sert à panser les vésicatoires que l'on a appliqués sur le front dans le traitement de l'amaurose torpide. La dose de strychnine peut être portée progressivement jusqu'à 5 centigrammes par jour.

Pommade. (Wendt.)

Axonge	8 grammes.
Nitrate de strychnine	10 centigrammes.

Mêler s. a. et faire une pommade parfaitement homogène. Frictions sur la colonne vertébrale avec 4 grammes.

Pommade. (Sandras.)

Strychnine	1 gramme.
Axonge	30 grammes.

Mêler s. a. Employer en frictions sur les membres paralysés.

Potion. (Boudin.)

Strychnine	3 centigrammes.
Eau	120 grammes.
Acide chlorhydrique	1 goutte.
Sirop de menthe	30 grammes.

A prendre par cuillerées de deux en deux heures.

Sirop.

Sulfate de strychnine	5 centigrammes.
Sirop de sucre.	196 grammes.
Eau distillée	4 —

Faire dissoudre le sulfate de strychnine dans l'eau; mêler la solution au sirop de sucre. 20 grammes de ce sirop contiennent 5 milligrammes de sulfate de strychnine.

Lavement. (G. Lopez.)

Sulfate de strychnine	25 milligrammes.
Eau	250 grammes.

A prendre en deux fois et à conserver. Employé avec succès par G. Lopez pour faciliter la réduction d'une hernie étranglée.

Toxicologie. — La strychnine est un des plus violents poisons tirés du règne végétal. Une petite quantité suffit pour donner la mort. Rabuteau donne la description suivante des symptômes et de la marche de l'empoisonnement par la strychnine. Le début des accidents symptomatiques de l'empoisonnement par la strychnine est brusque et rapide. De dix à vingt minutes, rarement plus après l'ingestion du poison, une saveur amère se fait d'abord sentir à l'arrière-gorge, mais elle n'est pas nauséeuse et ne provoque pas de vomissements. Puis, après un temps variable, un quart d'heure, une demi-heure par exemple, on éprouve un peu de malaise, d'inquiétude, un serrement dans les tempes et dans la nuque. Les muscles de cette dernière région, et bientôt, ou en même temps, ceux des mâchoires, se contractent en dehors de la volonté. Il se manifeste une surexcitation aux moindres impressions; des secousses convulsives et rapides comme l'éclair se produisent dans les membres, puis tous les muscles de la vie animale participent à ces convulsions. Les muscles du larynx et de l'œsophage, ceux du pénis, se contractent; de sorte qu'il survient de la difficulté dans la parole et dans la déglutition, ainsi que des érections parfois très incommodes. Si le sujet est impressionnable et jeune, il se révèle un commencement d'attaques terribles semblables à celles du tétanos, avec cette différence que, chez l'individu strychnisé, elles alternent avec des périodes de calme complet.

Pendant que les effets de la strychnine se font sentir, l'intelligence demeure intacte. Si la dose est faible, et si le sujet prend le médicament pour la première fois, l'époque de l'apparition des effets physiologiques est retardée; mais, lorsqu'on prend la strychnine à des doses assez fortes et depuis plusieurs jours, les effets d'une nouvelle ingestion du médicament se manifestent rapidement, en dix minutes, par exemple; il survient de légères secousses convulsives, des fourmillements, une démangeaison parfois assez incommode pour qu'on soit obligé de renoncer au traitement.

Lorsque la dose ingérée est toxique, les convulsions tétaniques deviennent formidables. Il se produit de l'opisthotonos; le corps est tellement rigide qu'il pourrait être soulevé à l'une de ses extrémités comme d'une seule pièce. La respiration est abolie par suite de la contraction des muscles dilatateurs de la poitrine; les battements cardiaques se ralentissent; il se produit de la cyanose par suite de la stase du sang; *la pupille se dilate.* Les patients sont en proie à d'horribles souffrances, qu'ils éprouvent dans les membres. Ces souffrances leur font pousser des cris, mais il est souvent impossible de les manifester par suite de l'aphonie due à la rigidité des muscles du larynx. Les attaques convulsives cessent au bout d'une demi-minute à une minute; la respiration s'effectue alors; le cœur, qui était presque arrêté, recommence à

battre; mais bientôt une autre attaque se déclare, soit spontanément, soit au moindre bruit, au moindre attouchement. Par exemple, en frappant le sol sur lequel repose un animal intoxiqué, les convulsions reparaissent instantanément. Elles deviennent de plus en plus terribles. Enfin la mort arrive au milieu de l'une d'elles plus formidable que les précédentes ou plutôt ayant une durée plus longue, en général une demi-heure à une heure après le début de l'empoisonnement.

Lorsque la terminaison ne doit pas être funeste, les accidents se modèrent peu à peu. On peut même dire que tout danger d'une issue fatale est passé au bout de deux à trois heures, à moins que la substance toxique n'ait été ingérée mélangée avec un corps gras qui retarde l'apparition des symptômes. Mais les sujets éprouvent de temps en temps des convulsions; ils sont très excitables, en même temps qu'ils sont extrêmement fatigués. La guérison n'est en général complète qu'au bout d'un septénaire ou un peu plus. Dans l'intervalle, il existe de la raideur, des douleurs dans les membres, des troubles de la vue, parfois de la diarrhée. Ce dernier symptôme, qui ne se manifeste que rarement dans la période aiguë de l'intoxication, ne doit pas étonner lorsqu'il apparaît après que cette période s'est écoulée. On sait, en effet, que la strychnine est parfois administrée à dose thérapeutique pour vaincre la constipation.

Première observation. — Empoisonnement suicide par la strychnine suivi de mort.

Un jeune homme de dix-sept ans, sous l'influence d'un violent chagrin, avale immédiatement après le repas une quantité d'une solution de strychnine que l'on évalue à 2gr60, puis, quelques instants après (un quart d'heure) un verre de vin et d'eau acidulée, après lequel il paraît ressentir les effets du poison.

Il est pris d'angoisse et d'agitation extrême, marchant à grands pas et appelant du secours. On lui fait prendre 20 centigrammes d'émétique qui ne font rendre qu'une gorgée de liquide. Un quart d'heure après, le médecin était près de lui, et le trouvait dans l'état suivant : Couché sur le dos, immobile, roide, la tête renversée en arrière, n'ayant plus de libres que les extrémités supérieures, et voulant constamment se tourner sur le côté droit; la figure pâle, décomposée; la peau naturelle; le pouls fréquent et serré; la connaissance entière; la voix nette et non altérée, mais la parole saccadée; la déglutition est encore impossible, mais peu à peu le trismus augmente; la respiration devient bientôt irrégulière et intermittente, courte, le pouls petit, fréquent et serré. De nouvelles tentatives faites pour provoquer le vomissement restent sans effet. L'administration à l'intérieur de la teinture d'iode, de l'acétate de morphine, ne produisent aucun résultat.

Les accidents vont en s'aggravant : tout le corps est pris de secousses et de tremblements convulsifs, auxquels succède un véritable accès d'opisthotonos ; le corps, médiocrement incurvé en arrière, est soulevé tout d'une pièce et lancé comme par un ressort à une certaine hauteur au-dessus du lit ; le trismus est porté au plus haut degré, mais sans distension des muscles de la face et de la commissure des lèvres. Malgré ses efforts, le malade ne peut parler et ne profère que des sons inarticulés. L'intelligence paraît néanmoins intacte.

La roideur gagne les membres supérieurs, qui se croisent convulsivement sur la poitrine; celle des membres inférieurs augmente ; les pieds sont contractés, la plante tournée en dedans. La respiration devient de plus en plus oppressée et s'arrête par moments ; les battements du cœur, de plus en plus irréguliers et insensibles, s'éteignent tout à fait. La peau, d'abord pâle, devient bleuâtre, surtout à la face, qui est bouffie et violacée. Le cou se gonfle; les yeux sont saillants et fixes, les pupilles dilatées, immobiles. Toute connaissance se perd; il y a mort apparente.

Le dernier moment paraît venu lorsque les bras se desserrent et retombent d'eux-mêmes; la bouche s'entr'ouvre, et ce mouvement et suivi d'une inspiration lente et profonde; le pouls reparaît et le malade semble se réveiller et reprendre l'usage de ses sens. Cependant, cette rémission n'est pas tout à fait complète; la face reste colorée; le tronc reste immobile et même un peu contracté; les bras seuls recouvrent toute leur liberté d'action.

On cherche de nouveau, mais sans plus de succès, à amener le vomissement, et l'on fait prendre une nouvelle dose de 25 milligrammes d'acétate de morphine.

Mais il s'était à peine écoulé un quart d'heure, qu'éclate un second accès, plus formidable que le premier, avec imminence de suffocation, perte complète de connaissance et apparence de mort. Après une courte rémission survient un nouvel accès également suivi d'un temps d'arrêt, puis un quatrième accès, qui se termine par la mort, une heure et quart après l'ingestion du poison, et au milieu des plus cruelles souffrances. Une saignée avait été pratiquée inutilement et l'on avait remarqué qu'en pressant sur les vaisseaux, déjà vides de sang, on faisait sortir un certain nombre de petites bulles de gaz.

L'autopsie a été pratiquée vingt heures après la mort. Malgré une très haute élévation de température, le corps n'est pas décomposé; il a conservé une rigidité extraordinaire et les muscles sont restés contractés.

Dans le canal vertébral était épanché près de 1 kilogramme de sang épais, noir, visqueux, non coagulé. Les veines du rachis sont gorgées de sang. A la

partie supérieure, la moelle est ramollie et dans quelques points réduite en bouillie.

Le cerveau et ses enveloppes sont fortement congestionnés, sans autre lésion.

Les poumons contiennent peu de sang et sont sains. Le cœur est flasque et complètement vide. Aucune trace d'irritation n'existe à l'intérieur de la bouche ou dans l'arrière-gorge. L'estomac est encore distendu par les aliments; il ne présente aucun vestige de strychnine. A la face interne, on trouve une injection considérable des vaisseaux et de la membrane muqueuse, surtout vers le cardia et le fond de l'organe. Les intestins sont dans l'état où on les rencontre d'ordinaire pendant le travail de la digestion. Le foie est volumineux et gorgé de sang. (Blumhardt, *Journal de chimie médicale*, 1837.)

Deuxième observation. — Empoisonnement par la strychnine. Guérison.

Je fus appelé, dans la soirée du 1er octobre 1860, près d'Élisa M..., domestique, âgée de trente et un ans, qui, me dit-on, avait pris du poison. Environ un quart d'heure avant mon arrivée, sa maîtresse, attirée par ses cris, l'avait trouvée étendue sur le parquet de la cuisine, et quand on avait essayé de la lever pour la placer sur une chaise, elle avait été prise instantanément de convulsions suivies de spasmes des membres et du tronc, avec des cris forts et perçants. Quand j'arrivai, elle était à la fin de cette crise. Elle était assise sur une chaise, les jambes très étendues, les pieds fortement écartés et renversés et les orteils fléchis; ses bras étaient aussi largement étendus et ses mains convulsivement accrochées aux bras de deux hommes qui la soutenaient sur la chaise; elle paraissait en proie à la crainte de tomber. Le corps était dans un état de spasme tétanique, fortement étendu ou plutôt un peu courbé en arrière, presque en état d'opisthotonos, n'appuyant que contre le haut du dossier et le bord antérieur du siège de la chaise. L'expression de sa physionomie était très anxieuse; sa face, bleuâtre et couverte d'une sueur froide, rappelait celle d'un cholérique; elle avait les yeux fixes et saillants, la respiration irrégulière et convulsive, le pouls si rapide qu'on ne pouvait le compter, et si petit qu'il était à peine perceptible. Elle murmurait indistinctement quelques prières.

J'appliquai la main sur son épaule en lui demandant ce qu'elle avait pris, et instantanément les muscles du tronc et des membres éprouvèrent une contraction spasmodique qui se répéta à chaque nouvel attouchement fait sur une partie quelconque du corps. Même en approchant un verre d'eau de ses lèvres, on détermina ce phénomène avec beaucoup de violence.

D'après ces symptômes, il était évident pour moi qu'elle avait pris une certaine dose de strychnine, mais elle ne put ou ne voulut pas alors me dire

sous quelle forme, et je ne sus que plus tard qu'elle avait pris de la poudre *Battle's vermin killer*. Je la vis à 10 heures 1/2, trois quarts d'heure environ après l'ingestion du poison.

J'administrai immédiatement un puissant vomitif (sulfate de zinc et ipécacuanha), et je fis appliquer de l'eau froide sur la tête. Au bout de trois quarts d'heure le vomitif n'avait pas fait d'effet, et je songeai à vider l'estomac à l'aide d'une sonde œsophagienne, car elle avait encore de légers spasmes tétaniques ressemblant à des chocs électriques, qui se produisaient à chaque mouvement ou à chaque attouchement. Cependant elle n'avait pas voulu lâcher les personnes qui la soutenaient, et elle manifestait une grande crainte de tomber, s'écriant à chaque instant : « Oh ! tenez-moi ! » Ses jambes étaient toujours involontairement écartées, et cette posture paraissait lui être très pénible, car elle exprima plusieurs fois le désir de les voir rapprocher.

Je renonçai à l'idée de me servir de la sonde œsophagienne, parce que les spasmes tétaniques, qui se produisaient au moindre attouchement et même lorsqu'on approchait un verre de ses lèvres, s'étaient montrés avec une violence plus grande encore quand on avait essayé de lui titiller le pharynx dans le but de provoquer des vomissements.

Un second vomitif fut administré, on continua l'eau froide sur la tête, et un instant après, nous constatâmes un abattement plus considérable et une fréquence plus grande des spasmes; elle demanda à être étendue sur le plancher, ayant perdu l'usage de ses jambes. Ce mouvement détermina l'attaque convulsive la plus violente que j'aie jamais eu l'occasion d'observer, à l'exception peut-être d'une que je vis être suivie de la mort, dans un cas de tétanos traumatique. Ses bras furent violemment étendus ; ses membres inférieurs, également étendus, restaient fortement écartés ; les muscles du dos atteignirent leur plus haut degré de contraction, et il en résulta un opisthotonos très marqué.

Son air était hagard, sa face avait une teinte d'un pourpre foncé, ses yeux étaient grands ouverts et saillants, ses pupilles étaient si largement dilatées que l'iris se voyait à peine.

Après quelques secondes de cet état, le système musculaire entier sembla pris tout d'un coup d'un tremblement général. Les muscles se relâchèrent, les mains se détendirent, les bras tombèrent le long du corps, les mâchoires se desserrèrent, elle fit un profond soupir, et je la crus morte. Au bout de quelques secondes encore une autre inspiration se fit, provoquée sans doute par l'application de l'eau froide sur la tête et sur la poitrine. La patiente parut alors reprendre peu à peu ses sens, elle recommença graduellement à

respirer, d'abord d'une façon très imparfaite, puis avec plus de régularité, et enfin elle revint de cette attaque.

Environ dix minutes après cette crise, elle commença à vomir, et je lui fis donner force eau chaude pour favoriser ces vomissements qui se continuèrent pendant plus de deux heures.

Sous l'influence des vomissements, les spasmes parurent diminuer de violence, et, environ quatre heures après mon arrivée auprès d'elle, nous pûmes la transporter, à travers les escaliers, jusqu'à son lit, sans déterminer aucune attaque convulsive. On lui donna ensuite une mixture d'extrait de chanvre indien avec de l'éther chlorique dans le but de diminuer les spasmes et de combattre la prostration dans laquelle elle était tombée, mais la majeure partie de cette mixture fut immédiatement vomie.

A ma visite du lendemain, les spasmes avaient fait place à de légers tremblements, survenant de temps en temps. La peau avait pris un peu de chaleur, le pouls était plus plein, la réaction paraissait complètement établie; je prescrivis une potion gazeuse et une dose d'huile de ricin.

A 9 heures du soir, onze heures après l'ingestion du poison, elle paraissait assez bien et n'accusait plus de douleur, sauf un peu de sensibilité des muscles des bras et des jambes.

Le surlendemain, elle paraissait aussi bien que si rien ne fût arrivé : il y avait cependant un peu de chaleur de la peau et d'état saburral de la langue. Comme l'huile de ricin n'avait pas agi, je prescrivis une dose de calomel et de coloquinte avec une boisson apéritive en continuant la potion gazeuse.

Le jour suivant, soixante heures après avoir pris la strychnine, elle allait tout à fait bien, demandant à sortir.

Elle est venue me voir deux fois depuis, elle va tout à fait bien et n'a nulle envie de recommencer. (Dr James Part.)

Troisième observation. — Empoisonnement par le sirop de sulfate de strychnine. Mort.

B... (Antoinette), âgée de douze ans et demi, est entrée à l'hôpital des Enfants malades (salle Sainte-Catherine, n° 45), le 25 avril 1863.

Cette jeune fille était atteinte d'une chorée très grave; aussi fut-elle tout d'abord couchée dans le lit 45, spécialement destiné aux choréiques. Sous l'influence d'un traitement par les toniques (fer réduit, gentiane, quinquina), l'état général parut s'améliorer, mais les convulsions persistèrent, aussi intenses, malgré la gymnastique et le massage. C'est alors que l'on songea à administrer le sirop de sulfate de strychnine.

Il y avait dans les caves de la pharmacie un sirop préparé depuis des

années, d'après la formule de M. le professeur Trousseau ; sa composition était :

Sulfate de strychnine	5 centigrammes.
Sirop	100 grammes.

Le vendredi 8 mai, la malade prit une cuillerée à café de ce sirop (environ 10 grammes). Le samedi matin, 9 mai, on constata un peu de roideur au cou et dans les membres supérieurs ; ce phénomène fut d'ailleurs très fugace. Le même jour, la malade prit une seconde cuillerée de sirop. Cela faisait donc en tout 20 grammes de sirop, soit 1 centigramme de sulfate de strychnine au maximum pour les deux prises.

Vers les 2 heures de l'après-midi, une roideur douloureuse survient dans tous les membres ; les mâchoires sont difficilement écartées l'une de l'autre, des phénomènes asphyxiques paraissent. L'interne de garde applique le marteau de Mayor et prescrit une potion éthérée. Les accidents cèdent un peu, mais à 5 heures 1/2 du soir, ils sont effrayants :

Les membres étaient roides, le thorax renversé en arrière, le trismus violent, la poitrine immobile. Puis, successivement, l'œil devint saillant, les lèvres se gonflèrent, toute la face prit une coloration violacée bleuâtre. Les mouvements respiratoires et les battements du cœur parurent de plus en plus rares et furent bientôt complètement suspendus. Pendant ce temps, émission d'urine et de matières fécales.

A 6 heures, la malade était morte. Rien n'avait pu la ranimer, ni l'insufflation d'air dans les poumons, ni le marteau de Mayor, appliqué avec persistance sur toute la face du tronc, ni l'électrisation du nerf phrénique et du diaphragme. (Dr Gallard.)

Quatrième observation. — Empoisonnement par la strychnine ; inhalations de chloroforme ; guérison.

Petite fille de quatre ans, entrée à London hospital, le 20 avril dernier, avec les signes les plus évidents de l'empoisonnement par la strychnine. Sa grand'mère, une demi-heure auparavant, croyant lui donner de la rhubarbe pulvérisée, lui avait administré une poudre destinée à la destruction des souris. Peu de temps après, l'enfant avait été prise de convulsions et en avait eu deux accès à un court intervalle de temps. Un pharmacien, dont on avait réclamé le secours aussitôt, lui avait fait prendre un vomitif, mais qui était resté sans effet ; et dès lors, on s'était empressé de la transporter à l'hôpital. Au moment de l'entrée, opisthotonos très prononcé, face anxieuse, yeux largement ouverts, pupilles dilatées, lèvres livides et rétractées, parois thoraciques immobiles, respiration irrégulière, pouls faible et fréquent, presque imperceptible, généralité des muscles dans un état convulsif inces-

sant ; aggravation de tous ces symptômes au moindre attouchement. Sans perdre de temps, on administre le chloroforme en inhalations, et presque instantanément l'enfant devient insensible : le pouls se relève et devient plus fort, la respiration plus régulière et l'expression anxieuse de la physionomie disparaît.

On tint ainsi la petite malade sous l'influence du chloroforme durant une heure et demie; pendant la première période de l'administration de l'anesthésique, si l'on cessait celle-ci, les muscles entraient en convulsion dès qu'on venait à toucher une partie quelconque du corps. Au bout de trois quarts d'heure, l'orbiculaire des lèvres se montrait seul affecté. Peu de temps après, il survint, circonstance favorable, des vomissements de mucosités liquides et de matières alimentaires. Il reparut quelques spasmes légers le reste du jour; mais les accidents étaient conjurés et la guérison ne se démentit pas. (*Med. Times and Gaz.*, 9 mai 1868.)

Cinquième observation. — Empoisonnement par la strychnine traité avec succès par le moyen de la fève de Calabar.

Il s'agit d'une femme qui, le 23 juillet 1867, avait pris, voulant se suicider, un paquet de poudre pour la destruction des animaux nuisibles (*Battle's vermin Killer*), contenant 3 grains de strychnine, comme on s'en assura plus tard. M. le Dr Keyworth la trouva dans un état de rigidité complète des membres et de tout le corps, état qui, quand il venait à se relâcher, reparaissait avec intensité sous l'influence de la moindre cause, l'action de souffler sur la face, le léger ébranlement imprimé au plancher par la marche des assistants. La malade était dans l'impossibilité de parler, mais elle avait toute son intelligence, son pouls était rapide et faible. Le visage était livide, les mâchoires serrées l'une contre l'autre. Notre confrère, regardant le cas comme à peu près désespéré, se décida à essayer du traitement indiqué par les résultats des expériences de M. Watson, dont il avait eu connaissance quelque temps auparavant. S'étant procuré de la teinture de fève de Calabar, il en administra 30 gouttes de demi-heure en demi-heure, jusqu'à ce qu'il en eût fait prendre 2 drachmes, c'est-à-dire 8 grammes; il introduisait le médicament dans la bouche à travers l'intervalle laissé par une dent absente; chaque effort de déglutition déterminait un spasme violent. Après chaque dose, les symptômes convulsifs devenaient et moins fréquents et moins intenses; en conséquence, il commença par éloigner les doses, ne donnant plus que 1/2 drachme, deux fois, à une heure d'intervalle; puis il en diminua la quantité, qu'il réduisit à 15 gouttes toutes les deux heures. Il fit prendre ainsi, en tout, 1/2 once de teinture. Le pouls était devenu extrêmement faible; les convulsions avaient à peu près cessé; mais la malade

pouvait à peine parler ou avaler. Au bout de quelques heures, elle était très faible, tranquille, mais sans sommeil; ses jambes et ses bras lui semblaient être « de plomb », et il lui était impossible de les mouvoir. La situation s'améliora ensuite graduellement; mais il se passa quatre ou cinq jours avant qu'elle pût se tenir debout ou faire quelques pas; le rétablissement ne fut complet qu'au bout de trois semaines.

Le poison avait été pris dans de l'eau-de-vie, et, d'après l'examen du verre, la quantité qui y avait été jetée paraît avoir été prise en entier. Les premiers symptômes de l'empoisonnement se manifestèrent au bout d'une heure et demie. Au moment où M. Keyworth vit la malade, il n'y avait plus lieu de chercher à évacuer le poison, soit par des vomitifs, soit à l'aide de la pompe stomacale. Il fallait donc en combattre les effets au moyen d'un antidote.

Celui qu'il employa commença à faire sentir son action sur l'état convulsif vingt minutes environ après l'administration de la première dose. Ce fait, joint aux expériences de M. Watson sur les animaux, est de nature à encourager de nouvelles tentatives dans des cas semblables. (Extrait du *Glasgow med. Journ.*, novembre 1868.)

Sixième observation. — Empoisonnement par 2 *grammes de strychnine. — Mort.* — Un étudiant en pharmacie, adonné à la boisson, sortant d'une salle de danse où il avait beaucoup dansé et beaucoup bu, se couche et avale aussitôt 2 grammes de strychnine en dissolution dans l'alcool. Un quart d'heure après environ, le docteur Theinhardt, le trouvant tranquille dans son lit, la peau, le pouls et la respiration à l'état normal, ne voulait pas croire à un empoisonnement, malgré toutes les assurances données par le malade. Cependant, il survient bientôt des contractions de tous les muscles; la respiration s'accélère et il y a des convulsions par accès, qui, ayant bientôt cessé, permettent d'administrer un vomitif, lequel est sans effet. Au bout de quelques minutes, nouvel accès plus fort que le premier, accompagné de fortes secousses de tout le corps et d'un opisthotonos prononcé. Bientôt surviennent un troisième et un quatrième accès, pendant lesquels le malade pousse de véritables hurlements, et, une demi-heure après, il a cessé d'exister.

Lors de l'autopsie, le cadavre était rigide, dur au toucher comme du bois, et légèrement recourbé sur lui-même. La langue, les gencives et les lèvres étaient violacées ainsi que les doigts et les orteils, qui étaient en outre fortement rétractés. (*Journ. de chim. méd.*, 1846.)

Lésions anatomiques. — Presque aussitôt après la mort, survient une rigidité cadavérique extrêmement remarquable, avec flexion des doigts et voussure de la plante des pieds. Les articulations sont dans un état tel qu'on peut parfois maintenir le cadavre horizontalement en le soulevant par les

membres inférieurs. La rigidité persiste longtemps, quelquefois plusieurs jours et même plusieurs semaines jusqu'à deux mois, à moins que la chaleur et l'humidité ne viennent hâter la putréfaction. On l'a vue néanmoins disparaître après trente-six heures. La surface du corps présente souvent des taches rouges.

Le tube digestif n'offre en général aucune lésion lorsque l'empoisonnement a eu lieu par la strychnine; mais souvent la muqueuse stomacale et la muqueuse intestinale présentent de la rougeur, lorsque l'empoisonnement est la suite de l'ingestion de la poudre de noix vomique. Cette poudre adhère si fortement aux parois du canal gastro-intestinal que, suivant la remarque de Christison, on ne peut la retirer de l'estomac à l'aide de la pompe gastrique. D'ailleurs, Coze a toujours observé la rougeur de la muqueuse intestinale chez les chevaux qu'il avait intoxiqués par la noix vomique; ce qui, toutefois, n'a pas été observé par Husemann chez les lapins, sans doute parce que l'estomac de ces animaux n'étant jamais vide, les substances ingérées arrivent toujours mélangées aux aliments dans le canal intestinal.

Le cœur est tantôt rempli de sang, surtout dans ses cavités droites, tantôt vide ou presque vide. Ces résultats opposés tiennent au genre de mort. Si la vie a cessé sous l'influence d'une asphyxie rapide, le cœur est rempli de sang, si la mort a été à la fois le résultat de l'asphyxie et d'un épuisement nerveux considérable, qui a déterminé l'arrêt du cœur en même temps que la respiration ne s'effectuait plus, on conçoit que cet organe ne contienne pas ou ne renferme qu'une petite quantité de ce liquide.

Le sang est fluide; tantôt il est plus sombre que d'ordinaire, tantôt la coloration en est normale. Les poumons sont parfois sains; le plus souvent ils sont congestionnés à un degré variable.

Les altérations les plus remarquables sont celles qui ont été signalées du côté des méninges. L'arachnoïde, en particulier, est fortement hyperémiée. Des hémorragies peuvent exister entre cette membrane et la pie-mère, et même entre la dure-mère spinale et les vertèbres. Cette congestion est du même ordre que celle qu'on observe souvent à la périphérie du corps, par exemple au cuir chevelu, dont l'incision donne lieu parfois à un abondant écoulement sanguin. Quant aux lésions de la substance nerveuse du cerveau et de la moelle épinière, elles ont été exagérées. Sans doute la moelle a pu être trouvée ramollie comme dans l'observation de Blumhardt citée plus haut, elle peut contenir des extravasations sanguines considérables; mais, le plus souvent, d'après Schrœder, van der Kolk et Ekker, il ne s'agit que d'extravasations légères, visibles seulement au microscope.

D'un autre côté, Vulpian, ayant examiné avec soin le système nerveux d'une

grenouille qui avait eu, pendant plus d'un mois (du 20 décembre au 23 janvier 1867), des convulsions produites par l'introduction de quelques cristaux de chlorhydrate de strychnine sous la peau d'une jambe, et était morte au bout de ce temps, a constaté une intégrité complète de la moelle épinière et des nerfs. Les substances grises, aussi bien que la substance blanche de la moelle, les cellules nerveuses, avaient conservé leurs caractères normaux. Les vaisseaux de la substance grise étaient remplis d'une grande quantité de sang, mais les parois en étaient saines. On n'observa des lésions que du côté des fibres musculaires. Ainsi, à côté de faisceaux pris à l'état sain se trouvaient d'autres faisceaux dont le contenu était comme brisé, morcelé et ne présentait plus l'aspect strié; il n'y avait pas de granulation graisseuse dans ces faisceaux ; il n'y avait pas non plus de multiplication des noyaux du sarcolemme.

Traitement. — Si on arrive immédiatement après l'ingestion du poison et assez à temps pour empêcher son absorption, on administrera immédiatement des vomitifs énergiques, tels que le sulfate de zinc, le sulfate de cuivre, l'émétique, ce qui sera facile, si les convulsions ne se sont pas encore manifestées. Mais, si elles ont déjà éclaté, il faudra introduire ces substances dans l'estomac au moyen d'une sonde œsophagienne. Si leur effet se faisait attendre, on recourra à la pompe gastrique et, sans perdre une minute, on videra l'estomac. Après ces premiers soins, on administrera les antidotes de la strychnine. Parmi ces antidotes, trois principaux ont été conseillés : le tannin, le chlore et l'iode.

Le tannin, proposé d'abord par Guibourt et par Ludicke, serait, d'après les expériences de Kurzak sur les animaux, un excellent antidote de la strychnine, lors même que les vomissements n'auraient pas eu lieu. Mais il faut l'administrer à des doses vingt à vingt-cinq fois plus fortes que celles de la substance toxique, parce qu'une certaine quantité se trouve absorbée par l'estomac; d'un autre côté, il faut éviter d'administrer en même temps des substances renfermant des acides organiques qui dissoudraient le précipité de tannate de strychnine. Au lieu de tannin en nature, on peut prescrire une décoction de noix de galle ou simplement d'écorce de chêne. Le thé et le café, par le tannin qu'ils renferment, sont également efficaces.

Le chlore, qui a été proposé par Dumas, donne lieu, dans une solution de strychnine, à un précipité blanc de trichlorostrychnine qui est complètement insoluble dans l'eau et dans les acides, par conséquent dans l'acide du suc gastrique. Toutefois, s'il est vrai que l'eau de chlore soit utile, d'après les expériences de Boudet sur des chiens qui avaient reçu 15 grammes de noix vomique, la guérison n'arrive pas lorsque les vomissements n'ont pas eu

lieu, parce que la quantité de chlore contenue dans cette eau n'est pas suffisante pour neutraliser la strychnine.

L'iodure de potassium ioduré précipite la strychnine ainsi que la plupart des alcaloïdes, comme on le sait. L'expérience ne s'est pas prononcée au sujet de l'efficacité de cet agent.

Lorsque le poison a pénétré dans la profondeur de l'organisme, lorsqu'il produit des convulsions, on conseille divers moyens, tels que la saignée, les affusions d'eau froide sur la tête et la nuque, le malade étant placé dans un bain chaud, les ventouses, les sinapismes, etc.; enfin, l'administration de substances médicamenteuses réputées antagonistes de la strychnine.

D'après les expériences faites par Vierordt, la saignée a retardé le moment de l'apparition des convulsions. Les affusions d'eau froide sur la tête et la nuque peuvent modérer la congestion encéphalique.

Il en est de même des bains chauds et des révulsifs. La chaleur semblerait, d'ailleurs, avoir un autre effet, celui de modifier les convulsions, car chez les grenouilles strychnisées, placées dans de l'eau à 37°, ces symptômes ne se manifestent pas.

Nous insistons surtout sur la nécessité de recourir de bonne heure à la respiration artificielle et sur la valeur de ce moyen comme ressource contre l'empoisonnement strychnique.

Déjà Leube, en concluant ses expériences, a soutenu que la respiration artificielle, ayant pour premier résultat de faire pénétrer dans le sang une grande quantité d'oxygène, on pouvait par son emploi précoce, aussitôt après l'absorption du poison ou l'apparition même des premières convulsions, prévenir l'empoisonnement ou en limiter les effets à la production de quelques secousses légères. Uspecsky a confirmé cette vue et Ananoff de Tiflis a vu que si l'on fait absorber à deux lapins une dose mortelle de strychnine et si l'on fait respirer à l'un d'eux de l'oxygène pur, tandis que l'autre respire l'air atmosphérique, celui qui respire l'oxygène pur vit plus longtemps que l'autre et est pris plus tard des premières convulsions caractéristiques.

Mais tous les expérimentateurs n'ont pas obtenu des résutats favorables à l'opinion de Leube et des savants que nous avons nommés; Rosbach et Jochelsohn, entre autres, n'ont pas pu réussir à se convaincre de l'efficacité de la respiration artificielle. Pour eux, la respiration artificielle n'a d'action, ni sur la conservation de la vie chez les animaux strychnisés, ni sur l'intensité et la durée des crampes strychniques; ils pensent que les secousses de la respiration artificielle donnent souvent lieu à une suspension des convulsions.

Malgré cette diversité d'opinions, malgré les incertitudes qu'elles ont fait

naître relativement à l'efficacité de la respiration artificielle comme moyen de traitement de l'empoisonnement par la strychnine, ce moyen, à notre avis, ne doit pas être négligé dans un cas d'intoxication strychnique. D'abord, il pourrait arriver, dans un cas de ce genre, que la quantité de strychnine absorbée ne fût pas considérable et ne dépassât pas notablement la dose mortelle ; il serait peut-être possible, par ce moyen, d'empêcher la terminaison funeste. D'autre part, on prolongerait tout au moins quelque peu la vie. A ce titre, la respiration artificielle, qui est à peu près le seul moyen qui puisse avoir une efficacité immédiate, ne doit jamais être négligée.

Dans le but de neutraliser les effets toxiques de la strychnine lorsqu'elle a pénétré dans l'organisme, on a préconisé diverses substances médicamenteuses auxquelles on a attribué des propriétés antagonistes. Parmi elles, nous devons tout particulièrement citer l'acide prussique, le bromure de potassium, le chloral, le chloroforme, la cocaïne, le curare, la fève de Calabar, la nicotine, l'opium, la paraldéhyde, l'urétane.

Strychnine et acide prussique. — De l'expérience suivante, entreprise tout à fait fortuitement, il paraîtrait résulter qu'un certain degré d'antagonisme existerait entre l'action de la strychnine et celle de l'acide prussique. Un correspondant du *British Medical Journal* a publié que, voulant se débarrasser d'un vieux chien, il administra à ce dernier une forte dose de strychnine dans des boulettes de pain. Le poison n'agissant pas aussi rapidement qu'il l'eût désiré, il voulut couper court aux souffrances de l'animal et abréger des convulsions pénibles à voir en versant dans la gueule de la victime une petite quantité d'acide cyanhydrique. Au lieu d'observer la mort subite, qu'il s'attendait à produire par l'administration supplémentaire de ce poison violent, quel ne fut pas son étonnement en constatant une amélioration soudaine de tous les symptômes toxiques déterminés par la strychnine ; amélioration qui ne fut pas seulement temporaire, mais progressive, si bien que l'animal, deux fois empoisonné, guérit. Ce fait, qui remontait à plus de deux ans, était déjà presque oublié lorsque l'auteur s'aperçut que deux chats qui lui appartenaient avaient été victimes d'une tentative d'empoisonnement. L'un d'eux venait de succomber, et l'autre se tordait dans les convulsions pathognomoniques de l'empoisonnement par la strychnine avec dilatation pupillaire et insensibilité à la lumière. Ayant fait tenir solidement l'animal, il versa sur la langue, avec soin, 3 ou 4 gouttes d'acide cyanhydrique. L'amélioration ne tarda pas à se faire sentir, les pupilles reprirent leurs dimensions normales, les convulsions s'apaisèrent et, au bout de quelques heures, l'animal était guéri.

De ces deux expériences grossières, il ressort certainement un fait inté-

ressant dont des expériences méthodiques pourront facilement déterminer la valeur. Dans tous les cas, la prudence la plus grande est exigée dans l'administration d'un agent aussi redoutable.

Strychnine et bromure de potassium. — Le bromure de potassium, dit Rabuteau, est un médicament névromusculaire. Comme bromure, il agit sur le système nerveux réflexe, qu'il modère ; comme sel de potassium, il diminue la contractilité musculaire lorsqu'il est employé à haute dose. Cet agent se présenterait donc comme un antidote de la strychnine à cause de son action sur le système nerveux. Or, en injectant de la strychnine dans un membre chez une grenouille et du bromure de potassium dans un autre membre, Saison a observé, d'une part, de la convulsion et de la raideur dans la patte strychnisée ; d'autre part, l'absence de convulsions et le relâchement dans celle qui avait reçu le bromure.

Après l'injection d'un mélange des solutions de strychnine et de bromure de potassium, les convulsions devinrent faibles, la durée en fut abrégée et les animaux vécurent plus longtemps. Mais la mort n'en arriva pas moins lorsque les doses de chacune de ces substances étaient considérables, de sorte qu'il nous semble encore impossible d'attribuer à ces deux agents un antagonisme réel, d'où résulterait l'équilibre de l'organisme. Il est probable que l'action dépressive du bromure s'est ajoutée à celle que produit la strychnine ; de sorte que les choses se sont passées comme dans l'administration simultanée de la strychnine et du chloroforme. D'un autre côté, les sels de potassium étant des poisons musculaires, le relâchement observé dans le membre qui avait reçu du bromure de potassium n'était pas dû à un état normal, mais à une paralysie musculaire.

Cependant, l'observation que nous rapportons ci-dessous semble démontrer l'utilité de ce sel dans l'intoxication par la strychnine ; elle n'en démontre pas l'efficacité, car le malade a eu des vomissements, et l'on pourrait arguer de ce fait la possibilité de la guérison sans bromure. Néanmoins, elle suffit pour engager à prescrire ce médicament.

Un fermier, qui s'était procuré de la strychnine pour tuer des rats, en avala, par mégarde, 5 grains (30 centigrammes) dans la soirée du 14 novembre 1870. Aussitôt qu'il l'eut prise, il alla se coucher et dormit pendant deux heures, puis il se réveilla tout troublé, et avec le pressentiment qu'il allait lui arriver quelque chose d'extraordinaire. En effet, il se déclara bientôt des douleurs abdominales ; les membres furent agités de secousses avec violentes convulsions tétaniques, et il se produisit de l'opisthotonos. Comme le malade était très sujet à l'intempérance, ses amis pensèrent que les accidents auxquels il était en proie étaient dus à l'alcool, et ils lui admi-

nistrèrent de l'élixir d'opium, qu'il avait l'habitude de prendre auparavant, pour calmer le tremblement et l'insomnie auxquels il était exposé. Ce remède ayant procuré du calme, on en donna six cuillerées à thé dans l'espace de deux heures. Des nausées et des vomissements se produisirent, puis le malade se trouva mieux, et demeura tranquille pendant deux ou trois heures. Au bout de ce temps, les douleurs et les spasmes ayant reparu, il but de l'eau abondamment, afin de provoquer de nouveau des vomissements qui avaient déjà procuré une amélioration si prononcée. Il continua ainsi jusqu'au lendemain 15, à 5 heures du matin, à boire de l'eau froide et à vomir, et de temps en temps il éprouvait de violentes convulsions tétaniques. A ce moment, le papier qui avait renfermé la strychnine ayant été découvert, on fit mander immédiatement le Dr Hewlett. A l'arrivée de ce dernier, le malade avait conservé toute son intelligence, mais il était incapable de mouvoir ses membres; sa tête était fortement renversée en arrière, et la moindre tentative faite pour le déplacer, l'entrée d'une personne dans sa chambre, ou le mouvement de fermer la porte, suffisaient pour déterminer des secousses violentes et très douloureuses. La déglutition étant encore possible, le Dr Hewlett administra, comme dernière ressource, 90 grains (5^gr^40) de bromure de potassium chaque demi-heure. Vingt minutes après l'ingestion de cette première dose, on remarqua un mieux sensible qui continua, de sorte que, au bout de deux heures, le malade fut capable de remuer les bras. On ne donna plus alors le bromure qu'à la dose de 1 drachme (3^gr^90) par heure; mais les secousses convulsives s'étant reproduites avec une grande intensité, on en fit prendre chaque quart d'heure une dose. Après quatre doses, c'est-à-dire après une heure, on constata une nouvelle amélioration, et le remède fut ingéré à dose plus faible, à des intervalles variant d'une demi-heure à deux heures, selon les circonstances, pendant la journée et la nuit suivante. Vingt-six heures après qu'eut commencé l'administration du bromure de potassium, le malade put marcher, quoiqu'il ressentît, par instant, de légères secousses. La santé se rétablit. (*The British and foreign medico-chirurgical Review*, *july* 1871, et *Union médicale*, 1872.)

Au lieu du bromure de potassium, Rabuteau conseille l'emploi du bromure de sodium, qu'il considère comme un agent simplement modérateur du système réflexe, n'ayant pour ainsi dire aucun effet sur le système musculaire.

Pour le Dr Vulpian, le bromure de potassium ne peut rendre aucun service dans les cas où une dose mortelle de strychnine a été ingérée. Il faudrait faire absorber une quantité de bromure suffisante pour réduire la réflectivité de la moelle et du bulbe rachidien à son minimum. Or, le temps manquerait

pour obtenir un pareil résultat par ingestion intra-stomacale de bromure de potassium et, d'autre part, si on l'obtenait, le danger qu'on ferait ainsi courir au patient serait presque aussi grand que celui de l'intoxication strychnique elle-même.

Strychnine et chloral. — Dans ces dernières années, on a beaucoup discuté sur l'antidotisme du chloral et de la strychnine. O. Liebreich, le premier, a indiqué que l'alcaloïde de la noix vomique était l'antidote du chloral. A un lapin empoisonné par le chloral (dose mortelle), il administre de la strychnine : la chloralisation cesse, et l'animal guérit. Le chimiste allemand n'admit pas la réciproque, c'est-à-dire que le chloral est l'antidote de la strychnine. Les expériences d'Olafield, celles de Liegeois furent confirmatives de ces résultats. Cette opinion ne tarda pas à être attaquée. Arnould, après de nombreuses tentatives sur des animaux pour vérifier cet antidotisme, n'obtint que des résultats négatifs; il déclara que la strychnine n'empêche pas les animaux d'être tués par le chloral, que celui-ci fait bien cesser les convulsions strychniques, mais que la mort n'en est pas moins le résultat fatal. En 1867, Gubler, à l'hôpital Beaujon, a fait la même remarque en opérant sur des grenouilles. Oré, de Bordeaux, admit également, d'après ses propres expériences, que la strychnine n'est pas l'antidote du chloral, mais il s'attacha à prouver qu'au contraire, le chloral injecté dans les veines est l'antidote de la strychnine. Ce mode d'administration est sans danger, dit le professeur de Bordeaux. Ses expériences ont été faites sur des chiens et des lapins. Le chloral en injection intra-veineuse a des effets physiologiques puissants; il serait, d'après le même savant, le meilleur des amyosthéniques.

Les D[rs] Faucon et Debierre ont observé un cas fort curieux d'empoisonnement par la strychnine chez une jeune fille qui avait avalé, dans un but de suicide, 40 centigrammes de strychnine. Ils ont donné le chloral à doses considérables. Dans l'espace de vingt et une heures, 34 grammes de ce médicament ont été administrés aussi bien par la bouche qu'en injections sous-cutanées, et c'est à peine si, à quelques reprises différentes, la malade a eu quelques minutes d'assoupissement qui ont en tout pu durer deux heures.

Au bout de onze jours, la malade était absolument guérie.

Selon ces auteurs, dans l'empoisonnement par la strychnine, le chloral peut être employé en injections sous-cutanées, à 1/3, sans inconvénient, en même temps qu'il est donné par la bouche. Ces injections sont d'un grand secours pendant la période de tonicité. La quantité de chloral doit être proportionnée à l'intensité des accidents. Dans les empoisonnements graves, il sera quelquefois nécessaire de donner ce médicament à doses massives et d'une façon prolongée.

Vulpian, qui a fait de nombreuses expériences, s'est posé la question suivante : La chloralisation constitue-t-elle une médication héroïque dans les cas d'intoxication par la strychnine? Il a répondu : Lorsque la dose de strychnine, ingérée par un mammifère ou injectée dans son tissu cellulaire, dépasse très notablement la dose strictement mortelle, la chloralisation n'empêche pas l'animal de mourir. Seulement la mort n'est pas produite par les convulsions des muscles de la vie animale ou par leurs conséquences, puisque l'on peut, dans ces cas-là, à l'aide du chloral hydraté, supprimer absolument toute la période convulsive; elle a lieu soit pendant le sommeil chloralique, soit quelques heures après le réveil et elle a pour cause, dans ce dernier cas, les modifications que la strychnine a déterminées directement dans la substance grise des centres nerveux.

Mais l'expérimentation démontre que lorsque la dose de strychnine absorbée par un mammifère ne dépasse que d'une quantité relativement faible la dose strictement mortelle, la mort peut être réellement empêchée par la chloralisation. Malheureusement, la nécessité où l'on se trouverait en présence d'un cas d'intoxication strychnique chez l'homme, d'obtenir en quelques instants un profond sommeil chloralique obligerait à recourir aux injections intra-veineuses de chloral, et l'on sait que ces injections peuvent faire courir par elles-mêmes un danger sérieux. Cela est démontré par les expériences faites sur les animaux, et on a observé, à Paris, par suite de la chloralisation pratiquée sur l'homme par injections intra-veineuses, de graves accidents que l'on a attribués, non sans raison, à ces injections : il y a même eu un cas de mort observé, en Belgique, par Deneffe et Van Netter. Toutefois, malgré les dangers inhérents à la chloralisation par injections intra-veineuses, on serait autorisé à employer cette médication dans un cas où l'on saurait pertinemment qu'une dose mortelle de strychnine a été absorbée, car ce serait à peu près la seule ressource sur laquelle on pourrait sérieusement compter.

Strychnine et chloroforme. — Le D[r] Part a eu le premier l'idée d'opposer le chloroforme à la strychnine dans quelques cas d'intoxication par cette substance. Après lui Jervit, de Boston, Dresbach, de l'Ohio, ont employé le même agent, soit en inhalations, soit à l'intérieur, à la dose de 8 grammes environ. Vingt minutes après l'ingestion de 15 centigrammes de strychnine, ils auraient vu survenir un quart d'heure après un soulagement marqué, bientôt suivi d'une guérison rapide. Depuis la connaissance de ces faits, on relève dans les publications scientifiques un grand nombre d'observations (plusieurs ont été rapportées plus haut) où le chloroforme a été administré avec le plus grand succès.

Ces cas favorables ont mis en lumière la valeur antidotique du chloroforme.

Malheureusement, les expériences de Gallard sont peu favorables à l'antidotisme, elles l'infirment complètement. On ne saurait nier cependant un certain degré d'antagonisme physiologique entre la strychnine et le chloroforme. Leurs effets sur la moelle sont opposés.

Pour éclairer cette question, Amiard-Fortinière et Rabuteau ont entrepris les expériences suivantes :

« Nous avons, disent ces deux savants, injecté sous la peau, chez des grenouilles, tantôt 1/4 de milligramme, tantôt 1/2 milligramme de strychnine. Ces doses ne sont pas mortelles, en général, chez ces animaux, qui éliminent peu à peu le poison, surtout lorsqu'on les met dans un peu d'eau qu'on a soin de renouveler. Après les injections, nous avons soumis quelques-unes de ces grenouilles à l'action des vapeurs de chloroforme sous une cloche tubulée. Celles qui furent soumises dès le début, et d'une manière persistante, à l'influence anesthésique, restèrent dans un calme complet; celles qui furent soumises temporairement à cette influence eurent des convulsions qu'on faisait disparaître aussitôt en les remettant sous la cloche contenant des vapeurs de chloroforme. Enfin, les autres grenouilles n'ayant reçu que de la strychnine servaient de témoins. Or, nous observâmes deux faits principaux : le premier, c'est que les grenouilles à la fois strychnisées et chloroformisées succombèrent presque toutes, tandis que les grenouilles simplement strychnisées continuèrent de vivre. Après avoir eu de fortes convulsions et après être restées très excitables pendant un ou deux jours, ces dernières étaient complètement rétablies le troisième jour. Le second fait, que nous croyons n'avoir pas encore été signalé, est le suivant : tandis que, chez toutes les grenouilles que nous avions strychnisées, le membre qui avait reçu le chlorhydrate de strychnine n'était jamais contracturé d'une manière permanente et ne présentait pas de différence appréciable avec celui qui n'avait pas reçu directement la substance toxique, chez les grenouilles soumises à l'action du chloroforme, la cuisse sous la peau de laquelle on avait injecté de la strychnine était, au contraire, bosselée et dure comme de la pierre; la patte tout entière était contracturée, étendue, rigide d'une manière permanente.

« Ainsi, dans nos expériences, le chloroforme s'est montré l'antagoniste du symptôme convulsion; mais, bien que la strychnine eût été injectée à dose non toxique, la mort est néanmoins arrivée après qu'on eut cessé l'emploi de l'agent anesthésique. On ne peut dire que les grenouilles ont succombé à l'action seule du chloroforme, car elles n'ont cessé de vivre que plusieurs heures souvent après qu'elles n'étaient plus soumises à l'influence de cet agent. En résumé : le chloroforme empêche les convulsions que produit la strychnine; l'antagonisme des symptômes existe; mais l'antagonisme toxique n'existe pas,

puisque, administrées ensemble, ces deux substances ont fait périr des animaux qu'elles n'auraient pas fait succomber étant administrées séparément. Pour expliquer ce résultat, on peut admettre que la dépression produite sur le système nerveux réflexe par le chloroforme vient s'ajouter à l'épuisement que produit la strychnine, de sorte que la puissance nerveuse disparaît sous l'influence de ces agents administrés simultanément à des doses qui, si elles étaient appliquées séparément à l'organisme, ne seraient pas mortelles. Néanmoins, les grenouilles à la fois strychnisées et chloroformisées n'ont pas toutes succombé; celles qui avaient été anesthésiées très peu de temps ont continué de vivre. D'un autre côté, le chloroforme a été employé parfois avec avantage dans le tétanos. On comprend dès lors qu'il soit rationnel de prescrire cet agent dans l'empoisonnement par la strychnine; mais nos expériences indiquent qu'il faut user de précautions et qu'il serait sans doute préférable d'administrer ce médicament à l'intérieur, attendu qu'il agit alors moins comme anesthésique que comme antispasmodique. »

L'emploi du chloroforme, de l'éther et des autres anesthésiques peut, selon Vulpian, donner, dans certains cas, de très bons résultats. L'inhalation de ces substances, lorsqu'elle est poussée jusqu'à un certain degré, diminue suffisamment la réflectivité des parties excito-motrices des centres nerveux pour rendre impossibles les convulsions du strychnisme. On peut donc, au moyen de ces anesthésiques, s'ils sont employés à temps, empêcher l'asphyxie qui est le grand danger des premières crises spasmodiques de l'empoisonnement strychnique. On peut encore, en entretenant pendant longtemps un état de profonde anesthésie, s'opposer aux effets pernicieux du surmenage et de l'hyperthermie qui résultent de la répétition incessante des accès convulsifs. Ce n'est pas en agissant sur les nerfs sensitifs que ces anesthésiques exerçent une influence puissante sur les convulsions strychniques. C'est sur les centres nerveux, comme l'ont admis Flourens, Longuet et tant d'autres physiologistes, que porte leur action primitive, et c'est par cette action qu'ils déterminent les modifications bien connues de la cérébration, de la sensibilité et de la réflectivité auxquelles ils donnent lieu.

Strychnine et cocaïne. — Bignon de Lima a fait sur les chiens de nombreuses expériences avec la strychnine et la cocaïne. Il tire de ses recherches les conclusions : La cocaïne est l'antagoniste de la strychnine ; un chien qui a ingéré, par voie stomacale, une dose de strychnine cristallisée ne dépassant pas 2 milligrammes par kilogramme, peut toujours être sauvé en entretenant le délire cocaïque en excitation cérébrale par des injections hypodermiques de cocaïne jusqu'à complète élimination du poison ; l'expérience réussit même après que le premier accès tétanique s'est produit. A la dose de 3 milli-

grammes de strychnine par kilogramme, s'il est vrai qu'on réussit à combattre pendant bien des heures l'intoxication, l'animal n'en meurt pas moins par suite des hautes doses de cocaïne administrées (plus de 2 centigrammes par kilogramme en injections) doses dépassant de beaucoup la dose toxique de la cocaïne.

Strychnine et curare. — Harley a attribué au curare la propriété de neutraliser l'action de la strychnine sur l'organisme animal. Plusieurs expérimentateurs après lui, Alvaro-Reynoso, Virchow, etc., lui ont refusé cette influence utile. Pelikan a dit que lorsque le curare a été absorbé à une dose suffisante pour produire la mort, il ne peut pas être question d'antagonisme entre le curare et la strychnine, que la strychnine peut provoquer les phénomènes qui lui sont caractéristiques seulement dans le cas où la dose de curare a été insuffisante. Mais Vella, de Turin, dans ces derniers temps est venu appuyer l'opinion émise par Harley. Suivant l'expérimentateur italien, il y aurait antagonisme marqué entre les effets de ces deux substances parce que, en les mélangeant, on en ferait disparaître les effets toxiques. Le curare pourrait détruire complètement les effets d'une dose de strychnine qui serait mortelle injectée seule soit dans l'estomac, soit dans les veines. Vella recommande dans la pratique de faire très lentement et à petites doses les injections successives de curare, car si l'on voulait arrêter par l'acte même de l'injection l'accès tétanique, l'animal pourrait succomber à l'action du curare.

Pour Rabuteau, la strychnine est un poison qui agit sur la moelle épinière, le curare est un poison qui agit sur la plaque terminale des nerfs moteurs qu'il paralyse.

La résultante de leurs effets ne peut donc être nulle, puisque ces mêmes effets ne s'exercent pas sur les mêmes éléments anatomiques. Ainsi :

1° La strychnine ne peut, en aucune façon, ramener les mouvements chez un animal curarisé, pas plus qu'elle ne peut produire de convulsions dans un membre dont les nerfs sont séparés de la moelle épinière;

2° Le curare empêche les convulsions produites par la strychnine; mais la mort n'en arrive pas moins, parce qu'il place l'animal dans des conditions telles qu'il se trouve privé de son système nerveux moteur. Aussi, la résultante des effets de la strychnine et du curare n'est-elle pas l'état normal, mais la suppression des symptômes propres à la strychnine qui se trouvent remplacés par une paralysie absolue. En d'autres termes, il n'y a qu'un antagonisme *apparent*, non un antagonisme *réel*.

Nous terminons, avec Vulpian, en disant que lorsque la dose de strychnine absorbée par un mammifère ne dépasse pas beaucoup la dose mortelle, la curarisation suivie de la respiration artificielle peut empêcher les crises con-

vulsives du strychnisme et s'opposer à l'élévation de température qui résulte de ces crises. Dans ces conditions, on le conçoit, la mort par asphyxie qui se produit souvent dès les premières crises convulsives chez les animaux simplement strychnisés, ne peut plus avoir lieu. L'état de curarisation ralentissant l'absorption, il est possible aussi que les altérations de la substance grise des centres nerveux déterminées par la strychnine soient moins prononcées quand les animaux sont mis dans cet état ; car il doit y avoir une certaine relation entre la rapidité de l'absorption et la gravité de ces lésions. Mais il n'est pas besoin d'insister pour faire ressortir le danger d'un pareil moyen de traitement. La curarisation, si l'on veut qu'elle soit la plus efficace possible, doit être poussée jusqu'au point où les mouvements des muscles de la vie animale sont abolis et où la respiration cesse. Pour peu que la quantité de curare absorbée soit un peu trop considérable, les animaux peuvent mourir malgré la respiration artificielle; si la dose n'est pas fatalement mortelle, elle peut être assez forte encore pour que la curarisation ne se dissipe qu'au bout de plusieurs heures de respiration artificielle. Enfin, même après que les nerfs auront repris leur action sur les muscles, les animaux ne seront pas nécessairement sauvés, car ils peuvent mourir quelques heures plus tard des suites des altérations produites par la strychnine dans la substance grise des centres nerveux. Qui oserait, dans un cas d'intoxication strychnique chez l'homme, employer un moyen si dangereux? Nous répondrons : le praticien habile et expérimenté qui ne doit jamais être désarmé même dans les cas les plus désespérés, et doit faire appel à toutes les ressources dont il peut disposer.

Strychnine et fève de Calabar. — La fève de Calabar a été mise à profit pour combattre et neutraliser les effets de la strychnine. Fraser, d'Édimbourg, dont le nom se rattache si intimement à l'étude de la fève de Calabar, ayant admis que cette dernière exerçait une action paralysante sur la moelle épinière, pensa qu'elle devait être l'antidote de la strychnine. Il a cité une expérience où la strychnine a semblé posséder cette propriété. Eben Watson, de Glascow, après avoir constaté que le physostigma abolit la polarisation de la moelle (augmentation de son pouvoir réflexe), réussit à guérir par l'extrait de fève quelques lapins strychnisés et crut avoir vérifié l'exactitude de l'antagonisme de la fève de Calabar et de la strychnine. Divers praticiens se sont parfaitement trouvés de l'emploi de la fève de Calabar dans l'intoxication par la strychnine. Georges Ashmead a fait disparaître facilement quelques convulsions strychniques résultant d'une dose thérapeutique un peu forte de strychnine par le moyen du physostigma. Le D[r] White a traité une femme ayant avalé 3 grains 1/2 de strychnine par des inhalations de chloroforme et l'extrait de fève (6 centigrammes). Le pouls tomba très vite de 130 à

80° ; les convulsions cessèrent, la guérison s'obtint rapidement. Nous avons rapporté plus haut, dans les observations d'empoisonnement par la strychnine, un autre cas où l'administration de la fève de Calabar fut suivie des plus grands succès. Nunneley, Vée, en ont publié plusieurs autres. D'après ces résultats, il n'est pas téméraire de reconnaître à la fève de Calabar une influence favorable ; mais il n'est pas possible d'admettre un antidotisme réel entre cette fève, ou mieux son principe, et la strychnine. En effet, la fève de Calabar excite la fibre musculaire (tressaillements, tremblements fibrillaires), elle paralyse l'extrémité périphérique des nerfs moteurs, ou, si l'on aime mieux, elle rompt les communications normales entre le muscle et son nerf moteur. Elle agit donc comme la nicotine, elle empêche tout bonnement les manifestations convulsives de se produire. Il est vrai qu'à haute dose, elle affaiblit la moelle et la paralyse. Cette action désastreuse ne saurait être invoquée en faveur d'un antagonisme quelconque entre elle et la strychnine.

Strychnine et nicotine. — Les premières données, dit Rabuteau, relatives à l'antagonisme présumé entre ces deux substances sont dues à Haughton. Il paraîtrait, d'un autre côté, que chez les Indiens, on conjure les effets de la noix vomique à l'aide d'une infusion de tabac. Si l'on se rappelle en outre que le tabac a été employé parfois avec succès dans le tétanos, au dire de Trousseau et Pidoux, on serait tenté d'admettre que la nicotine pût devenir un médicament utile dans l'empoisonnement par la strychnine.

Outre le cas d'empoisonnement rapporté par Haughton, on cite plusieurs cas d'intoxication strychnique heureusement traités par la nicotine. Meikle, à l'aide d'un lavement de tabac (30 grains en infusion), a fait cesser les accidents toxiques dus à 40 grains de noix vomique. O'Reilly a obtenu la guérison d'un homme qui avait avalé 6 grains de strychnine, en le faisant vomir abondamment et lui administrant ensuite par petites doses 1 once d'infusion de feuilles de tabac.

Nous avons rapporté plus haut une observation d'empoisonnement dans laquelle le tabac a été administré avec un plein succès. Cette observation a été publiée par Chevers.

Mais existe-t-il un antagonisme réel entre ces deux agents? Une observation récente de Johnston (*Union méd.*, 1872), dans laquelle la strychnine n'avait certainement pas été ingérée à dose toxique, d'après la marche des symptômes, et où la nicotine fut prescrite, ne peut guère contribuer à résoudre la question. D'ailleurs, quelques expériences faites par F. Papillon et par moi nous ont démontré que la nicotine pouvait empêcher complètement les convulsions, mais que la mort n'en arrivait pas moins, et peut-être plus vite que sous l'influence de chacune de ces substances administrées sépa-

rément, lorsque les doses en étaient toxiques. En effet, la nicotine, poison névro-musculaire, excite le système nerveux et musculaire, surtout les nerfs et les fibres de la vie végétative, puis elle les paralyse, ainsi que les nerfs moteurs et les fibres striées, de sorte qu'à l'épuisement nerveux qui succède aux convulsions strychniques, s'ajoute l'épuisement produit par la nicotine.

Strychnine et opium. — Dès 1820, Jules Cloquet avait administré l'opium à haute dose (60 centigrammes en deux jours) à un homme qui s'était empoisonné avec la noix vomique. Les accès convulsifs avaient cédé, mais la mort n'en était pas moins arrivée le troisième jour. Un peu plus tard, Pelletier et Caventou, dans leurs recherches sur l'action de la strychnine qu'ils venaient de découvrir, avaient cru reconnaître, d'après les résultats de quelques expériences faites sur des lapins, que la morphine et l'opium étaient des antagonistes de la strychnine. En effet, 30 centigrammes de morphine, ou 60 centigrammes d'extrait gommeux d'opium, ayant été administrés à des lapins en même temps que $1^{\text{centigr.}}25$ de strychnine (dose toxique), ces animaux n'avaient pas succombé. F.-J. Mayor et Geo. Burnes avaient fait des observations de même nature. Mais des expériences plus récentes de Gallard, faites sur des grenouilles, des lapins et un chien ne donnèrent aucun résultat favorable. Dans quelques conditions que l'expérimentateur se fût placé, quelles que fussent les doses avec lesquelles il avait opéré, jamais il n'obtint avec la morphine ni guérison ni amendement appréciable, jamais il ne trouva que cette substance fût capable de neutraliser l'action toxique de la strychnine.

Strychnine et paraldéhyde. — Bokaï a réalisé des expériences fort intéressantes sur l'action physiologique de la paraldéhyde et sur son antagonisme avec la strychnine, antagonisme signalé, pour la première fois, par Cervello.

Bokaï avance que la paraldéhyde exagère d'abord momentanément l'excitabilité réflexe de la moelle pour la diminuer ensuite d'une façon très marquée. La paraldéhyde paralyserait les centres vaso-moteurs et déterminerait un abaissement de la température du corps. Pendant le sommeil par la paraldéhyde, les pupilles sont dilatées. Ce médicament n'affecte pas les extrémités nerveuses motrices, ni les éléments musculaires.

Une dose non léthale de paraldéhyde injectée à une grenouille avant ou immédiatement après l'administration d'une dose de strychnine susceptible de tuer l'animal, empêcha le poison d'accomplir son œuvre et sauva l'animal. L'auteur n'a pas remarqué qu'une dose trop faible de paraldéhyde accentuât d'une façon quelconque l'action de la strychnine.

Des lapins auxquels on donne au préalable 3 à 4 grammes de paraldéhyde ne sont pas tués par une dose de strychnine, ordinairement mortelle pour eux, de 3 à 16 milligrammes, dose énorme pour l'animal le plus susceptible qui

soit à l'action de doses infinitésimales de strychnine. Si on donne la paraldéhyde après qu'ont commencé à se montrer les premiers symptômes toxiques de la strychnine, on voit diminuer graduellement l'hyperexcitabilité spéciale.

Bokaï conclut de ses expériences sur les grenouilles, les lapins et les chiens que la paraldéhyde est un antidote puissant de la strychnine, mais que la proposition inverse n'est pas juste : la strychnine n'est pas un antidote de la paraldéhyde. Celle-ci, donnée à dose toxique léthale, n'est pas arrêtée dans ses effets par l'administration ultérieure de la strychnine. Dans le cas d'empoisonnement par la strychnine chez l'homme, Bokaï conseille de donner de 6 à 12 grammes de paraldéhyde en une dose. Il n'y aurait pas lieu de craindre une action dépressive sur le cœur. Sous ce rapport, la paraldéhyde serait préférable au chloral et au chloroforme.

Strychnine et uréthane. — Le D[r] Coze, frappé des effets hypnotiques et de la résolution musculaire que détermine l'uréthane, eut la pensée, dans ses recherches sur l'action physiologique de cet agent, d'examiner quelle pourrait être l'action de cette substance sur un animal strychnisé. Nous lui laissons la parole : « On sait, dit-il, que pour une grenouille de 25 grammes, le minimum de la dose mortelle de strychnine est, d'après Falck, de 5 centimilligrammes. J'injectai d'emblée à une grenouille 1 décimilligramme de sulfate de strychnine ; en quelques instants, le tétanos obtenu, je fis une injection de 25 centigrammes d'uréthane. En quatre minutes, le tétanos s'était arrêté, l'animal était en résolution complète. Le lendemain, à mon grand étonnement, la grenouille était remise. Cette expérience, répétée très souvent, fut faite avec des doses d'uréthane supérieures et inférieures à 25 centigrammes ; les effets étaient moins durables avec les doses inférieures, mais toutes les fois que le tétanos reprenait, on pouvait l'arrêter presque instantanément. Un mélange de strychnine et d'uréthane, injecté d'un seul coup, n'amenait aucun phénomène tétanique, mais de la résolution musculaire.

« Sur le cobaye, j'obtins les mêmes effets. Le cobaye étant moins sensible que d'autres animaux à la strychnine, je donnai à deux cobayes, par injection hypodermique, 25 décimilligrammes de sulfate de strychnine ; un quart d'heure après, les animaux sont en tétanos ; l'un reçoit de suite, par injection intra-péritonéale, 1 gramme d'uréthane ; les convulsions cessent, la respiration descend à 72, puis à 40 ; l'autre cobaye témoin a succombé en vingt minutes au tétanos strychnique.

« Pour le lapin du poids de 1 kilogramme, le minimum de la dose mortelle de strychnine est de 6 décimilligrammes. Je donnai à un lapin du poids de 2,435 grammes des doses successives de sulfate de strychnine qui atteignirent le chiffre de 18 décimilligrammes ; bientôt après se produisit un accès

très violent de tétanos. L'animal, rigide, fait un saut et retombe sans respiration et en état d'asphyxie. De suite, je lui donnai, par voie stomacale, 3 grammes d'uréthane après avoir ramené quelques mouvements respiratoires par des pressions thoraciques ; en quelques minutes, la raideur tétanique commence à disparaître d'abord dans le train postérieur, la respiration devient plus profonde, la sensibilité réflexe a à peu près disparu, l'animal, sur le flanc, dort tranquillement. Deux heures après, le lapin soulève la tête sans convulsions, les membres sont en résolution complète ; l'animal, encore sous l'influence de l'uréthane, se remet peu à peu. Le lendemain, il ne reste plus qu'un peu de parésie du train postérieur ; le surlendemain, il est complètement remis.

« L'expérience inverse a été faite, le lapin uréthanisé a reçu par voie hypodermique 2 milligrammes de sulfate de strychnine, la tétanisation ne s'est pas produite.

« Ces expériences ont été répétées un certain nombre de fois et ont toujours présenté le même tableau phénoménal.

« Dans d'autres expériences, j'administrai à des lapins un mélange d'une solution de 3 grammes d'uréthane et de 2 milligrammes de sulfate de strychnine, il ne se produisit ni raideur ni accès tétanique ; je pus porter les doses de strychnine jusqu'à 5 milligrammes sans obtenir de tétanos ; à 6 milligrammes, quelques secousses se produisirent, mais l'animal continua à vivre ; il vécut encore sept jours après l'expérience avec une paralysie du train postérieur qui peut être attribuée en partie à l'action paralysante de la strychnine à haute dose.

« Il était curieux de voir circuler dans le laboratoire des animaux portant 3, 4 et même 5 milligrammes de strychnine sans production des symptômes ordinaires et avec un peu de paresse dans la marche déterminée par l'uréthane.

« Les mêmes expériences ont été répétées sur le chien : pour 1 kilogramme du poids de l'animal, on sait, toujours d'après Falck, que le minimum de la dose mortelle de strychnine est de 75 centimilligrammes.

« Un chien de 10 kilogrammes reçoit en injection hypodermique 5 milligrammes de sulfate de strychnine : trois quarts d'heure après, il a une attaque de tétanos ; l'animal tombe raide sur le côté droit ; immédiatement, je pratiquai une injection intra-péritonéale de 5 grammes d'uréthane ; cinq minutes après, la respiration, très accélérée, devient moins rapide et se régularise ; après quinze minutes à partir de l'attaque, la respiration est à 48 et la résolution musculaire est complète. Après vingt minutes le chien se lève avec peine, il marche difficilement, sa volonté paraît impuissante, on le ramène au chenil, et le lendemain il est remis et mange. »

Les faits consignés dans ce dernier paragraphe sont d'une importance qui n'échappera à personne.

Il est intéressant de constater sur des séries d'animaux d'espèces diverses que chez tous, l'uréthane agit comme un antagoniste fonctionnel de la strychnine.

Les recherches de Coze ont doté la thérapeutique d'un agent d'un prix inestimable.

Les praticiens, le cas échéant, auront à se souvenir de cette belle découverte, et, à la période ultime des accidents toxiques, recourir à l'uréthane, qu'ils dissoudront facilement dans l'eau et qu'ils donneront soit par la voie buccale, soit en injections sous-cutanées à la dose de 3, 4, 5 grammes et plus.

Ils n'auront pas à craindre les accidents locaux consécutifs, car l'uréthane dissous dans l'eau froide et convenablement injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané n'en produit pas. Ils n'auront pas lieu de craindre des erreurs de dosage, l'uréthane pouvant se donner à dose massive de 3 à 6 grammes sans inconvénient.

Recherche du poison. — On peut suivre la méthode de Stas modifiée.

Plusieurs auteurs lui ont reproché de ne pas isoler le poison lorsqu'il était en très petite quantité. Aussi, dans ces derniers temps, les experts chargés de retrouver la substance toxique lui ont-ils fait subir de notables et profonds changements. Nous donnons ceux qui sont les plus suivis et qui donnent les meilleurs résultats.

Procédé Bouchardat modifié. — Les organes, produits liquides provenant des vomissements ou renfermés dans le tube intestinal, sont introduits, après division convenable, dans un large ballon de verre avec deux fois leur volume d'alcool pur à 95° centésimaux. On ajoute alors dans cette bouillie une solution alcoolique d'acide oxalique ou tartrique en quantité telle que la réaction de la masse aux papiers réactifs soit nettement acide. Le ballon est porté et maintenu pendant plusieurs heures dans un grand bain-marie d'eau portée à la température de 50 à 60° centigrades. On agite fréquemment le mélange durant cette digestion, puis on laisse refroidir complètement. Tout le contenu du ballon est alors versé sur une serviette de chanvre ou de lin, préalablement lavée à l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, puis rincée à l'eau distillée. Le liquide qui s'écoule ainsi et celui qui provient de l'expression de la masse est reçu dans une large capsule de porcelaine. La bouillie exprimée est de nouveau traitée par de l'alcool à 80° centésimaux et soumise à une nouvelle expression. Tous les liquides alcooliques sont filtrés au papier de Berzélius, puis évaporés à la température du bain-marie d'eau bouillante

jusqu'à consistance d'extrait mou. Cet extrait est redissous dans six ou huit fois son volume d'alcool à 85° centésimaux, qui sépare une assez grande quantité de matières étrangères salines ou albuminoïdes; le liquide filtré au papier, évaporé de nouveau au bain-marie, est réduit en consistance d'extrait. Ce nouvel extrait est redissous dans dix fois son volume d'eau distillée tiède et filtré une dernière fois. Toute la strychnine des matières suspectes, si elles en contiennent, se trouve concentrée dans cette liqueur, qui présente toujours une coloration brun jaunâtre, et répand une odeur animale manifeste. On attend que le liquide limpide soit complètement refroidi avant d'y verser une solution de bi-iodure de potassium. Cette solution se compose de : iodure de potassium, 5 grammes; iode, 1 gramme; eau, 20 grammes. On introduit toutes ces matières dans un petit flacon bouché à l'émeri, et l'on agite jusqu'à complète dissolution.

On verse goutte à goutte une partie de cette solution dans le liquide suspect, tant qu'il se produit un précipité sensible. On peut du reste sans inconvénient en ajouter un léger excès; mais pour plus de sûreté, il est préférable de prélever une petite quantité de liquide ainsi précipité, de filtrer sur un petit filtre de papier de Berzélius et de s'assurer si la liqueur qui s'écoule se trouble encore par l'addition de 1 goutte d'iodure de potassium ioduré.

Lorsque la précipitation est jugée complète, on couvre le vase à précipité qui renferme le liquide et on laisse déposer pendant un temps suffisant pour que tout le dépôt se rassemble et que le liquide surnageant devienne bien limpide. Six heures suffisent ordinairement. Au moyen d'un petit siphon, on décante la liqueur surnageante et l'on verse la portion qui renferme le précipité dans un verre à expérience, conique, où le dépôt est lavé à plusieurs reprises par plusieurs affusions d'eau très légèrement acidulée par l'acide sulfurique et des décantations successives; lorsque le précipité est suffisamment lavé, il apparaît sous une couleur marron plus ou moins foncée et ne répand plus aucune odeur.

Lorsque le liquide surnageant est à peu près décanté, on laisse tomber dans le verre à expérience quelques gouttes d'eau acidulée par 1/10 d'acide sulfurique, ainsi qu'une petite pincée de limaille de fer, récente et très pure. Au bout de quelques instants, tout le précipité est redissous et le liquide devient à peu près incolore; lorsque tout dégagement d'hydrogène a cessé, on verse dans la liqueur un petit excès d'ammoniaque qui précipite tout à la fois l'alcaloïde organique et l'oxyde métallique; la bouillie qui en résulte est jetée sur un petit filtre, mise à égoutter pendant quelque temps, puis lavée avec une petite quantité d'eau distillée, pour enlever tous les sels solubles,

sulfate d'ammoniaque et iodure d'ammonium. Le petit filtre est ensuite déposé avec précaution sur plusieurs doubles de papier buvard et desséché avec précaution dans l'étuve à courant d'air de Coulier à la température de 40 à 50°. Lorsqu'il est sec, on le coupe en très petits morceaux qu'on introduit dans un petit ballon de verre avec 10 ou 15 grammes d'alcool pur à 80° centésimaux.

On porte le liquide pendant une heure à une température voisine de son ébullition en agitant fréquemment, et l'on filtre toute la portion liquide. On ajoute de nouveau dans le ballon l'alcool pour épuiser par une digestion semblable tous les matériaux solubles contenus sur les morceaux du filtre, et l'on filtre de nouveau sur le même entonnoir. Tous les liquides alcooliques étant réunis, on procède à leur évaporation ménagée dans une petite capsule de verre portée à une température douce. L'évaporation terminée, il reste dans l'intérieur de la capsule un dépôt solide peu ou point coloré, qui, examiné à la loupe ou au microscope, présente presque toujours une apparence cristalline manifeste. C'est avec ce résidu que l'expert chimiste pratiquera toutes les recherches et réactions chimiques.

Procédé L. Lorain, Z. Roussin et A. Tardieu. — Empoisonnement de la femme Pegard. — L'estomac, les intestins, ainsi que tout le liquide recueilli soigneusement à l'autopsie dans l'estomac de la femme Pegard furent réunis dans une grande capsule de porcelaine avec le liquide alcoolique employé pour leur conservation. Avec des pinces en acier et des ciseaux, nous avons divisé en très menus morceaux toutes les parties solides ; tout le tube intestinal, notamment, est fendu d'un bout à l'autre. Toute cette masse est introduite dans un grand ballon de verre avec un nouveau litre d'alcool très pur à 95°. On verse dans cette bouillie, en agitant sans cesse, une solution alcoolique d'acide tartrique, jusqu'à réaction nettement acide. Le ballon est alors porté et maintenu pendant vingt-quatre heures dans une étuve chauffée à + 35°, et agité très fréquemment. Au bout de ce temps, on vide sur une serviette de toile lavée à l'eau distillée toute la bouillie contenue dans le ballon, et l'on exprime très fortement le liquide. Le résidu est délayé à deux reprises dans de nouvelles quantités d'alcool à 95°, et exprimé chaque fois. Toutes les liqueurs alcooliques réunies sont filtrées au papier, puis évaporées doucement à une température qui n'a jamais dépassé + 40°. Lorsque tout l'alcool a disparu, il reste un résidu sirupeux coloré, dans lequel nagent des flocons et des gouttelettes graisseuses. On étend ce résidu de deux fois son volume d'eau distillée, et on le filtre sur un papier préalablement mouillé ; le filtre est soigneusement lavé. Toutes les liqueurs limpides sont réunies dans une éprouvette longue, fermée par un bouchon à l'émeri, puis additionnées

d'une solution concentrée de tannin jusqu'à cessation de tout précipité ; il se produit un dépôt gris blanchâtre abondant qui se dépose assez rapidement. Au bout de vingt-quatre heures de repos, on soutire le liquide surnageant à l'aide d'un petit siphon de verre, et le dépôt, agité de nouveau avec de l'eau distillée additionnée de tannin, est séparé une seconde fois de l'eau surnageante.

Le dépôt tannique est recueilli tout humide dans une capsule de porcelaine et mélangé avec un lait clair d'hydrate de plomb très pur. Le mélange, agité pendant quelques minutes, est soumis à l'évaporation sous une cloche, à côté de fragments de chaux caustique, où bientôt il est transformé en une poudre sèche. Cette poudre est finement pulvérisée, puis introduite dans un ballon de verre avec 80 c. c. d'alcool pur à 85°. On entretient la digestion de cette matière pendant environ une heure à une température de + 60°, puis on laisse déposer et l'on filtre. On ajoute de nouvel alcool au résidu, et l'on filtre après une nouvelle digestion ; un dernier traitement achève de dépouiller la matière de tous ses matériaux solubles. Tous ces liquides alcooliques réunis sont mis à évaporer dans une étuve chauffée à + 40°. Il reste un résidu pesant 30 centigrammes, encore assez coloré, d'une consistance de miel, alcalin au papier de tournesol, et d'une saveur moitié amère, moitié salée.

Pour le débarrasser aussi complètement que possible des matières étrangères qui l'accompagnaient encore, nous instituâmes diverses expériences comparatives, à la suite desquelles le procédé suivant fut définitivement adopté. Le résidu semi-solide et coloré fut délayé dans 10 c. c. d'eau distillée, aiguisée par trois gouttes d'acide chlorhydrique pur. Après une digestion de quelques instants au bain-marie chauffé à + 50°, le liquide, d'une légère réaction acide, fut jeté sur un filtre de papier de Berzélius préalablement mouillé. La liqueur qui en résulte, réunie à 5 c. c. d'eau de lavage du filtre, est alors précipitée, jusqu'à cessation de dépôt, par une solution d'iodure double de potassium et de mercure. Il se forme immédiatement un précipité blanc très ténu, qui se sépare du liquide au bout de vingt-quatre heures. Ce dépôt, lavé par décantation à deux reprises différentes, est finalement versé, tout humide, dans une petite capsule de porcelaine, et additionné d'un petit excès de sulfhydrate d'ammoniaque pur, qui détermine la formation d'un abondant précipité noir de sulfure de mercure. Placée au bain-marie d'eau bouillante, la capsule est maintenue jusqu'à complète dessiccation et disparition de toute odeur sulfureuse. Le résidu sec est mis à bouillir quelques instants, et successivement avec des doses répétées d'alcool pur à 85°, qu'on jette sur un filtre au fur et à mesure de l'épuisement de la matière. Toutes les liqueurs alcooliques sont mises à évaporer au bain-marie, dans une

capsule de porcelaine, et réduites à siccité. Il reste dans la capsule un résidu blanc, cristallin, très amer, qu'on redissout dans quelques centimètres cubes d'eau acidulée. Cette dissolution est introduite dans un petit flacon long et étroit, bouché à l'émeri. On y ajoute d'abord un petit excès de solution concentrée de carbonate de potasse pur, puis 5 c. c. de chloroforme, et l'on agite vivement. Au bout de quelques minutes, le chloroforme s'est séparé du liquide aqueux surnageant et a gagné le fond du flacon. On le décante délicatement au moyen d'une petite pipette très effilée, et on le dépose dans une capsule de porcelaine neuve. Deux nouvelles doses de chloroforme, successivement agitées avec ce liquide, sont décantées de même et réunies au premier produit. Ces liqueurs chloroformiques sont évaporées à une douce chaleur jusqu'à siccité complète. Il reste un résidu nettement cristallin, blanc, extrêmement amer, alcalin au papier de tournesol, insoluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool. On détermine sa nature au moyen des réactions caractéristiques que nous donnons plus loin.

Procédé Lajoux et Grandval. — Ce procédé a été appliqué à la recherche de la strychnine dans le cerveau et a permis de mettre en évidence une quantité extrêmement faible de toxique.

Le cerveau est coupé en petits morceaux et délayé dans l'alcool à 95° additionné d'un léger excès d'acide tartrique. On fait digérer le mélange au bain-marie à la température de 80° environ pendant trois heures ; au bout de ce temps, on exprime à travers un linge. On délaye de nouveau les matières exprimées dans de l'alcool à 95°, et après une nouvelle macération de deux heures, on exprime de nouveau ; après un troisième traitement à l'alcool, on réunit les liqueurs refroidies, on les filtre pour séparer la graisse qui s'est déposée, puis on évapore au bain-marie de façon à chasser tout l'alcool. Le résidu aqueux est filtré sur un papier de Berzélius mouillé pour retenir les matières grasses. Le liquide obtenu est ensuite épuisé par l'éther pur, qui ne dissout pas le tartrate de strychnine, mais qui élimine les matières grasses et colorantes, puis additionné d'ammoniaque et agité avec du chloroforme. Le résidu de l'évaporation du chloroforme, fortement coloré, est traité par l'acide sulfurique concentré, qui charbonne les matières grasses et extractives. Après trois traitements semblables par le chloroforme et l'acide sulfurique, on obtient la strychnine.

Procédé Fluckiger. — On dissout 1 centigramme de chromate de potasse dans 5 c. c. d'eau, on ajoute 15 grammes ($8^{cc}15$) d'acide sulfurique ($D = 1.84$ à 15°). On mélange les matières solides à examiner avec le réactif sur une plaque de porcelaine. La réaction bleue se manifeste si la strychnine est présente. Si cet alcaloïde est dissous, on constate la coloration bleue en

faisant tomber la solution goutte à goutte dans le réactif. Quelques substances empêchent la manifestation de la coloration bleue.

Réactions caractéristiques de la strychnine. — La réaction caractéristique de la strychnine est la coloration qu'elle donne quand on en triture une très faible quantité avec des traces de bioxyde de plomb et qu'on ajoute 1 goutte d'acide sulfurique contenant 1/100 d'acide azotique : il se produit une belle coloration bleue, qui passe rapidement au violet, puis au rouge, et après quelques heures au jaune serin. On peut remplacer le bioxyde de plomb par le prussiate rouge ou par le bichromate de potasse. La réaction dans ce dernier cas est plus nette.

Wenzell recommande d'employer le permanganate de potasse : il utilise une dissolution de 1 partie de permanganate dans 200 parties d'acide sulfurique. D'après Wenzell, on peut, avec cette solution, déceler la strychnine dans un liquide en contenant 1/900,000, le bichromate solide n'ayant, d'après ce chimiste, comme limite de sensibilité que 1/100,000.

Lorsqu'on fait réagir le bioxyde de plomb et l'acide sulfurique sur la strychnine, il est préférable d'employer un acide exempt d'acide azotique : la coloration se maintient plus longtemps.

D'après Lefort, la strychnine mise en contact avec de l'acide iodique ou des iodates et l'acide sulfurique, se colore et de l'iode est mis à nu : avec les cristaux de strychnine, on obtient des colorations violettes.

La strychnine et le sulfate rouge de manganèse donnent une coloration violette.

Les acides chloreux et chloriques et le chlorate de potasse donnent avec l'acide sulfurique et la strychnine une coloration rouge.

La présence de substance organique n'empêche pas la réaction avec les oxydants : elle l'affaiblit.

Sonnenschein a constaté que l'oxyde de cérium mis en présence d'une solution de strychnine dans l'acide sulfurique concentré produit la même réaction que le bichromate, mais la coloration est bien plus stable; elle passe très lentement au rouge cerise, et cette teinte persiste pendant plusieurs jours. Cette réaction réussit encore avec 1 millième de milligramme d'alcaloïde.

Wormley a déterminé la limite de sensibilité de quelques réactifs de la strychnine.

Il donne les chiffres suivants : l'ammoniaque indique 1/2,500 de strychnine, 1/5,000 au microscope.

La potasse et le carbonate de potasse donnent les mêmes résultats.

Le carbonate de potasse accuse 1/1,000.

L'iodure de potassium précipite une solution à 1/100 en quelques secondes,

à 1/500 au bout de deux minutes, à 1/2,000 après sept minutes, enfin à 1/5,000 au bout d'un temps plus long.

L'acide tannique cesse de précipiter des solutions à 1/40,000.

Avec les solutions un peu moins étendues, le précipité qui se forme est soluble dans l'acide acétique et dans la potasse.

Le chlorure de platine précipite encore les solutions à 1/5,000. Le chlorure d'or précipite bien une solution à 1/1,000 ou à 1/2,000, mais la réaction cesse de se manifester quand les solutions sont à 1/40,000.

Le chromate neutre de potassium précipite faiblement au bout de quelques temps les solutions à 1/1,000; le chromate acide est plus sensible; il précipite encore la solution à 1/15,000.

L'acide picrique précipite au bout de quelques instants des solutions à 1/20,000.

La solution d'iode dans l'iodure de potassium est un réactif très sensible, elle donne des flocons dans une solution à 1/80,000 et un trouble avec une solution à 1/100,000.

Une solution de brome dans l'acide bromhydrique précipite en vert jaunâtre la solution à 1/10,000, en jaune sale la solution à 1/50,000, mais ce précipité se redissout bientôt.

De tous ces réactifs, les plus sensibles sont la solution d'iode dans l'iodure de potassium, et le bichromate de potasse avec l'acide sulfurique en opérant dans les conditions indiquées par Otto.

Après avoir chimiquement caractérisé la strychnine, il est nécessaire d'avoir recours aux réactions physiologiques qui peuvent fournir des preuves d'une très grande valeur et aider à faire la lumière dans les affaires les plus obscures.

THALICTRINE.

La thalictrine est contenue dans le *Thalictrum macrocarpum,* qui appartient à la famille des renonculacées. Cette espèce est remarquable par le volume de ses parties souterraines. On la trouve dans la haute vallée d'Ossan (Basses-Pyrénées). Elle a été isolée par Doassans.

Propriétés chimiques et physiques. — Elle se présente sous la forme d'aiguilles ténues, incolores, groupées autour d'un centre commun, à peine solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'éther et le chloroforme; elle possède toutes les réactions chimiques des alcaloïdes et forme des sels stables et définis avec les acides.

Action physiologique. — L'étude physiologique de cette substance a été

faite par Bochefontaine dans le laboratoire de Vulpian. Ses essais ont porté sur les grenouilles, chiens, lapins, cobayes.

Chez la grenouille, les sels de thalictrine sont mortels à la dose de 2 à 3 milligrammes. Chez le chien, la dose de 1 gramme ou 1 1/2 gramme d'extrait injecté dans une veine donne la mort au bout de dix minutes. Introduit sous la peau à la dose de 3 à 4 grammes, il tue dans un intervalle de temps qui varie entre trois et six heures.

La grenouille qui a reçu de la thalictrine perd sa motilité spontanée, puis sa motilité réflexe dans toutes les parties du corps, si ce n'est dans les globes oculaires. Ces derniers mouvements finissent par disparaître et le cœur, irrégulier d'abord, puis ralenti progressivement, s'arrête en diastole.

Chez le chien, les premiers symptômes de l'intoxication consistent dans un état de somnolence, avec affaiblissement général, bientôt accompagné de vomissements répétés, de défécation et de miction. La pression sanguine diminue considérablement, l'affaiblissement paralytique augmente rapidement, sans convulsions, et la sensibilité générale disparaît presque totalement. Les battements du cœur sont énergiques, tandis que le pouls est accéléré et très faible. La respiration est plus fréquente et les mouvements respiratoires deviennent plus amples. Tout d'un coup l'animal, qui s'est affaissé complètement, pousse des cris aigus de douleur; il est pris d'une convulsion générale suprême, les pupilles sont dilatées et l'on peut s'assurer que les respirations et les pulsations cardiaques, devenues plus lentes, sont suspendues.

Le cœur est alors définitivement arrêté, tandis que les mouvements respiratoires reparaissent encore quelques instants. Toutefois, si la quantité de substance n'est pas trop considérable, la période terminale qui suit cette convulsion générale peut se prolonger pendant un certain temps, la respiration rappelant quelques mouvements du cœur; mais jamais l'animal ne revient à la vie.

Aussitôt après la mort, on voit que l'excito-motricité des nerfs et la contractilité musculaire sont diminuées et que les courants faradiques les plus intenses sont impuissants à provoquer la moindre contraction du cœur.

D'après ces recherches on est autorisé à conclure que la thalictrine porte son action d'abord sur le système nerveux central céphalo-médullaire, puis sur le cœur pour en arrêter les fonctions et en abolir les propriétés; qu'elle atteint l'excito-motricité nerveuse et diminue la contractilité musculaire.

La thalictrine pourrait être rapprochée de l'aconitine à cause des effets physiologiques multiples qu'elle détermine. Mais elle en diffère en ce sens que les phénomènes de paralysie du système nerveux qu'elle détermine sont

plus accusés que ceux qui sont dus à l'aconitine, tandis que les vomissements et les troubles respiratoires sont plus marqués avec l'aconitine qu'avec la thalictrine; partant celle-ci est plus facile à manier et il est probable, pour cette raison, qu'on lui donnera la préférence si elle vient à être employée en thérapeutique.

THALLINE.

La thalline a été découverte par le professeur Skraup, de Vienne; elle dérive primitivement de la quinoléine qui, par une série de transformations, passe successivement à l'état de paraoxyquinoléine, de paraoxyméthylquinoléine, de tétrahydroparaméthyloxyquinoléine ou, enfin, plus simplement de thalline. On lui a donné ce dernier nom pour éviter la longue désignation de la nomenclature chimique et pour rappeler sa propriété caractéristique de se colorer en vert émeraude par le perchlorure de fer.

Propriétés chimiques et physiques. — La thalline cristallise en prismes épais d'un blanc de neige, peu solubles dans l'eau froide et dans l'éther de pétrole, beaucoup plus dans l'alcool, l'éther et la benzine; elle fond à 42-43°, bout sans altération à 283° sous la pression de 0.735; elle est à peine volatile avec la vapeur d'eau. Lorsqu'on chauffe la thalline au réfrigérant ascendant, avec de l'anhydride acétique, on obtient l'acétylthalline qui se dépose sous forme de prismes clinorhombiques fusibles à 46-47°. En faisant réagir directement le brome sur la thalline, on a la thalline tribromée sous forme de cristaux pulvérulents d'un jaune clair fondant à 193-194°.

En ajoutant de l'iodure de méthyle à une dissolution éthérée de thalline, le liquide se trouble et il se dépose un iodhydrate basique de thalline, ayant pour formule $(C^{20}H^{13}AzO^{2})^{2}HI$; ce sel cristallise en prismes aplatis, fusibles à 155-156°, solubles dans l'alcool chaud, insolubles dans l'éther, la ligroïne et la benzine.

Abandonnées à l'évaporation spontanée, les eaux mères laissent déposer un *iodure de diméthylthalline*, qui cristallise en aiguilles, fondant avec décomposition à 223-224°, se sublimant sans altération à une température moins élevée, très solubles à chaud dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther, la benzine, l'éther de pétrole. Le chlorure d'argent le transforme en un chlorhydrate, qui cristallise en lamelles. Le chloroplatinate correspondant est en petits feuillets orangés, peu solubles à froid.

Enfin, l'eau mère qui a fourni l'iodure ci-dessus donne, par une concentration plus considérable, un produit liquide, qui constitue la méthylthalline.

Cette base est sous forme d'un liquide huileux, bouillant à 277-278°. Sa

solution chlorhydrique faible se colore en rouge cerise par le chlorure ferrique, en rouge sale par le chlore; dans ce dernier cas, une addition d'ammoniaque détermine la formation d'un précipité blanc. L'éthylthalline prend naissance par l'action de l'iodure d'éthyle, chauffé au bain-marie avec la thalline.

C'est un liquide huileux, insoluble dans l'eau, peu soluble dans les acides organiques, très soluble dans les acides minéraux, l'alcool et l'éther.

Ses sels, qui sont hygroscopiques, cristallisent difficilement.

La thalline se combine avec les acides et donne des sels parfaitement définis et bien cristallisés. Sa réaction la plus remarquable et la plus caractéristique est celle que l'on obtient avec le perchlorure de fer. 5 c. c. d'une solution aqueuse de thalline au 10/1,000, additionnée de 1 goutte de perchlorure de fer officinal prennent, en quelques secondes, une coloration vert émeraude foncée et persistante. Cette coloration s'obtient aussi avec une solution beaucoup plus étendue encore, au 100/1,000, mais après un temps plus long. Par l'agitation du liquide avec l'éther, le chloroforme et la benzine, sa coloration n'est pas transmise à ces liquides. L'addition d'acide sulfurique concentré ne modifie pas cette réaction. Le procédé de Schweissinger pour distinguer entre eux les antiseptiques et les antipyrétiques : quinine, acide salicylique, résorcine, kairine, antipyrine, phénol, par le perchlorure de fer en présence de l'acide sulfurique, est donc également applicable pour caractériser la thalline, car aucun des corps précédents ne donne la coloration verte avec le perchlorure de fer. Cette coloration, suivant les quantités mises en présence, disparaît entre deux et vingt-quatre heures, pour faire place à une coloration jaune rougeâtre. Les agents réducteurs la détruisent. Le thiosulfate de soude la fait passer au violet, puis au rouge vineux; l'acide oxalique, à la température ordinaire, la change en jaune clair et, par la chaleur, en jaune safran.

Cette propriété de colorer la thalline en vert n'appartient pas exclusivement au perchlorure de fer, d'autres agents d'oxydation la possèdent également.

Le bichromate de potasse, l'acide chromique, le nitrate de mercure, le chlore, le brome et l'iode en solutions aqueuses, le nitrate d'argent ajouté en petites quantités et avec précaution, produisent la coloration verte. Avec un excès de thalline et de ces réactifs, on obtient des colorations ou précipités blancs ou foncés.

L'extrême dilution des solutions de thalline n'est requise que pour la réaction avec le perchlorure de fer; pour les autres réactions on peut employer des solutions au 1/100.

L'acide picrique donne un abondant précipité jaune; le tannin, le bichlo-

rure de mercure, le chlorure d'étain, l'acide nitrique étendu, l'acide chlorhydrique, ne produisent aucune modification.

Les solutions de thalline sont colorées en rouge par l'acide azotique fumant surtout à l'aide de la chaleur. Cette coloration peut leur être enlevée par le chloroforme.

Les alcalis caustiques et l'ammoniaque produisent dans les solutions de thalline moyennement concentrées, un trouble blanc qui disparaît par addition d'eau ou plus facilement encore par agitation avec l'alcool, l'éther et la benzine. Par séparation de la benzine et par évaporation, on retrouve la thalline pure sous forme de gouttelettes huileuses qui, après un certain temps, se transforment en une masse cristalline, exhalant fortement l'odeur de la coumarine.

Les sels les plus connus sont le chlorhydrate, le sulfate et le tartrate.

Le chlorhydrate et le tartrate ont l'aspect d'une poudre cristalline blanche dans laquelle le microscope décèle nettement des cristaux. Le chlorhydrate est hygroscopique et ne se conserve pas au contact de l'air. Le sulfate est cristallisé. Il possède une odeur caractéristique rappelant celle de l'anizol.

Le tartrate exhale l'odeur de la coumarine. La saveur des deux sels en solutions concentrées, est peu agréable, amère, piquante et salée à la fois. Les solutions étendues ont une saveur aromatique agréable.

Chauffés au-dessus de 100°, les sels de thalline fondent et se colorent faiblement en brun ; par élévation de la température, ils noircissent en donnant un charbon boursouflé qui se laisse incinérer sans trop de difficultés.

Le *sulfate* de thalline est soluble dans cinq fois son poids d'eau froide et très soluble dans l'eau bouillante. 1 goutte de solution abandonnée au refroidissement sur le porte-objet du microscope laisse voir les cristaux en tables ou en aiguilles allongées. Cette solution brunit très fortement et très rapidement par exposition à la lumière. Le sulfate exige 100 parties d'alcool pour se dissoudre. Cette solution se colore également à la lumière. Il paraît que cette impressionnabilité par la lumière ne doit pas être attribuée à la thalline proprement dite, mais à une substance étrangère non encore déterminée et non encore isolée.

Lorsqu'on traite le sulfate de thalline par la moitié de la quantité d'alcool nécessaire pour le dissoudre et qu'on sépare la solution saturée du résidu indissous (avec lequel on fait une seconde solution alcoolique), on remarque que la première solution se colore très rapidement et que la seconde n'est que modérément influencée par la lumière, même après plusieurs jours d'exposition. De ce fait on a conclu qu'il doit exister, en présence du sulfate de thalline, une substance particulière plus soluble que ce sel et plus sensible à

l'action de la lumière. La solution de tartrate de thalline est beaucoup moins sensible à cet agent que celle du sulfate; il paraîtrait que la substance impressionnable est éliminée en grande partie dans la préparation du tartrate.

Le sulfate de thalline est à peine soluble dans l'éther et un peu plus soluble dans le chloroforme. Les deux solutions se colorent rapidement en jaune et abandonnent des cristaux reconnaissables au microscope. Traité directement par l'acide sulfurique concentré, il n'éprouve aucun changement; mais par la chaleur il se colore légèrement en brun. Les vapeurs de l'acide azotique fumant colorent ce sel en rouge cramoisi, puis le transforment en une masse brune.

Le tartrate est moins soluble dans les véhicules ordinaires; il exige 10 parties d'eau à 15° et 100 parties d'alcool.

Préparation. — La thalline est le produit de réduction du paraquinanizol par l'étain et l'acide chlorhydrique.

Skraup prépare synthétiquement le paraquinanizol en chauffant un mélange de glycérine, de paranitrasol, de paranisidine et d'acide sulfurique. On emploie les proportions suivantes :

Nitrasol	50	grammes.
Anisidine.	75	—
Acide sulfurique.	125	—
Glycérine.	320	—

On chauffe le tout au réfrigérant ascendant pendant deux heures, on ajoute alors 50 grammes d'acide sulfurique, on chauffe encore pendant deux heures, et on verse le produit dans l'eau. On chasse dans un courant de vapeur d'eau le nitrasol non attaqué et on précipite par la soude un mélange formé de quinanizol et d'anisidine. On passe par le chromate ou le sulfate acide pour effectuer la séparation, les sels de paraquinanizol étant les moins solubles.

Le paraquinanizol est un liquide huileux, jaunâtre, qui se colore rapidement en violet rougeâtre au contact de l'air. Sa saveur est brûlante; il se dissout bien dans la plupart des menstrues. Toutefois il est peu soluble dans l'eau.

Pour obtenir la thalline on évapore à sec le produit de la réaction d'un mélange de paraquinanizol, d'acide chlorhydrique et d'étain. On décompose par l'hydrogène sulfuré. On filtre et on concentre la solution. Par addition d'alcool, il se dépose du chlorhydrate de thalline sensiblement pur. On le décompose pour avoir la base.

Effets physiologiques et thérapeutiques. — L'action de la thalline sur l'organisme a été étudiée par plusieurs savants, qui ont employé le sulfate de préférence à la base à cause de sa grande solubilité.

Le Dr von Jaksch, de Vienne, a fait une série d'essais dans quatre-vingt-six cas de fièvre liée à diverses affections, et a trouvé à la thalline des propriétés antipyrétiques remarquables.

Le Dr Landenberger a repris les mêmes essais. Dans une première série de douze cas, il donna 25 centigrammes de sulfate de thalline. L'abaissement de température s'opère en général avec un peu de transpiration après deux et trois heures. La durée de l'effet antifébrile fut de trois à quatre heures et la température initiale de nouveau atteinte ou dépassée après cinq à six heures. La fréquence du pouls suivit à peu près la température sans que la respiration en fût sensiblement modifiée. Abaissement de température, 1 à 2° c.

Plus tard on donna, dans trente cas, 50 centigrammes sans effets fâcheux, collatéraux ou subséquents (cyanose ou collapsus), un peu plus de sueur et un abaissement continu de température s'étendant surtout sur la première heure. Minimum après deux à trois heures, différant de 1 à 3° c. de la température initiale. Durée de l'effet antifébrile, quatre heures avec accroissement lent, donnant, après sept heures en moyenne, la température initiale. Pouls et respiration analogues à la température.

Enfin, Landenberger a fait administrer des doses de 1 gramme à vingt-huit malades. Là encore, la température tomba régulièrement dans les deux premières heures, et la sueur se montra plus abondante. L'abaissement fut de 1.5 à 4°.5 c. — en moyenne 3° c. —, atteignant son maximum après trois à quatre heures sans jamais produire d'accident. La durée de l'effet antipyrétique fut de cinq à six heures et l'élévation s'opéra en général lentement, cependant accompagnée de plus ou moins de frigidité atteignant parfois le frisson.

Pavay, qui a fait sur la thalline une étude beaucoup plus complète que ses devanciers, a donné les conclusions suivantes :

La thalline est un agent antipyrétique énergique même à doses faibles : 25 à 75 centigrammes de cette substance suffisent pour abaisser la température de 1 à 4° c.;

L'abaissement de la température se produit au bout d'une demi-heure à deux heures après l'administration du médicament, il persiste pendant deux à quatre heures, rarement pendant huit heures. La température remonte graduellement et, le plus souvent, cette élévation est précédée de frissonnement ou même d'un véritable frisson ;

Lorsque l'action de la thalline est épuisée, on observe une fièvre plus intense qu'avant l'administration du médicament;

La thalline n'exerce point d'influence marquée sur les rapports du pouls et des mouvements respiratoires;

Après l'ingestion de la thalline, les malades sont toujours pris de sueurs souvent très intenses. La thalline ne provoque ni malaise, ni vomissement, ni étourdissement, ni douleurs épigastriques, ni épistaxie, ni bourdonnement d'oreilles ; mais on observe fréquemment un degré plus ou moins accentué de collapsus et de cyanose ;

Lorsque la thalline est injectée sous la peau, son action est plus rapide et plus durable que lorsqu'on l'administre par la voie digestive;

La thalline se rapproche beaucoup de la kairine quant à son action ; elle a néanmoins sur cette dernière l'avantage d'agir plus rapidement, plus énergiquement, plus sûrement ; en outre, elle ne possède pas les actions secondaires fâcheuses de la kairine;

Ni la durée, ni l'évolution des maladies infectieuses ne sont influencées par la thalline ;

Toutes les maladies aiguës s'accompagnant de températures élevées et dans lesquelles il importe d'abaisser rapidement la température, sont susceptibles d'être traitées au moyen de la thalline. On doit donner la préférence aux injections sous-cutanées;

Si l'organisme est affaibli, ce médicament doit être administré à faibles doses et avec précaution ;

L'atropine ne parvient nullement à arrêter les sueurs provoquées par la thalline. Les globules rouges ne sont pas détruits par cette substance.

Pour Anserow, la thalline agit sur les vaso-dilatateurs. Les vaisseaux périphériques se dilatent sous son influence et la température de la superficie du corps monte.

Chez les fébricitants, l'afflux du sang vers la périphérie diminue la différence existant entre la température des cavités intérieures et celles de la peau. En même temps, les pertes de la chaleur par rayonnement augmentent. L'action de la thalline sur les vaso-dilatateurs est plus brusque et plus prononcée que celle de l'antifébrine et de l'antipyrine. Il n'est pas rare d'observer un frisson violent après l'administration de la thalline.

La thalline agit non seulement sur la température mais également sur le système nerveux. Son action sur ce dernier est analogue à celle de l'hydrothérapie.

L'urine change de couleur sous l'influence de la thalline ; en couches minces, elle devient verdâtre ; en plus grande profondeur, rouge jaunâtre.

Par son action sur la température, la thalline est indiquée dans un grand nombre de maladies qui comptent l'hyperthermie, la continuité de la fièvre au nombre de leurs éléments.

Elle s'est montrée efficace dans la fièvre hectique des phtisiques. Elle a rendu des services dans la pneumonie, la fièvre typhoïde, l'érysipèle, la péritonite, la fièvre puerpérale, le rhumatisme articulaire aigu et subaigu, les fièvres éruptives (amygdalite, grippe granulée). Généralement son administration est suivie de bons effets généraux et souvent on observe dans l'état du malade une heureuse modification.

Doses, formules. — Les doses employées par le Dr von Jaksch ont varié entre 20, 50, 75 centigrammes. Landenberger a débuté par 25 centigrammes et a poussé la dose jusqu'à 1 gramme.

Jaccoud recommande de ne donner les sels de thalline qu'à la dose de 10 à 30 centigrammes en deux ou plusieurs fois d'heure en heure, en surveillant la température.

Si l'organisme est affaibli, on doit se contenter de 20 à 25 centigrammes.

La thalline peut être administrée par voie stomacale ou rectale. On peut se servir des injections sous-cutanées pour l'introduire dans l'organisme.

Cachets.

Sulfate de thalline	1 gramme.

Diviser en 10 cachets médicamenteux.

Lavement.

Sulfate de thalline	75 centigrammes.
Eau	200 grammes.

Pour 1 lavement.

Potion.

Sulfate de thalline	1 gramme.
Sirop de menthe.	30 grammes.
Eau	125 —

Par cuillerées à soupe toutes les heures et jusqu'à effet atteint.

Solution.

Sulfate de thalline	1 gramme.
Eau	10 grammes.

En injections hypodermiques.

Sirop.

Sulfate de thalline	1 gramme.
Sirop de cerises	50 grammes.

Par cuillerées à dessert, 1 toutes les heures.

THÉBAICINE.

La *thébaïcine* est considérée comme isomère de la thébaïne et de la thébénine. C'est une substance peu connue. On ne possède sur elle que les données fournies par Hesse.

Propriétés chimiques et physiques. — C'est une base amorphe, jaune, insoluble dans l'eau, l'ammoniaque, l'éther et la benzine et un peu soluble dans l'alcool bouillant d'où elle se sépare à l'état amorphe. Elle est légèrement soluble dans une solution de potasse; mais la solution s'oxyde au contact de l'air et brunit.

Elle se dissout en rouge dans l'acide nitrique et en bleu dans l'acide sulfurique concentré.

Elle se combine avec les acides et forme avec eux des sels amorphes et résinoïdes.

La thébaïcine ni ses sels n'ont été analysés.

Formation. — D'après Hesse, la thébaïcine se forme en traitant pendant un temps court, plusieurs minutes par exemple, la thébaïne par l'acide chlorhydrique concentré et bouillant. Par addition d'ammoniaque, la thébaïcine précipite.

THÉBAINE $C^{19}H^{21}AzO^3$.

La thébaïne existe dans l'opium dont elle constitue environ la centième partie; elle a été découverte en 1835, par Thiboumery, dans l'usine de Pelletier et a fait l'objet de plusieurs études. Parmi les savants qui se sont occupés particulièrement de ce corps, nous nommerons Pelletier, Couerbe, Kane, Anderson et Hesse.

Propriétés chimiques et physiques. — La thébaïne est cristallisée en tables quadratiques aplaties, lorsqu'on les obtient dans de l'alcool aqueux, et en prismes, quand on détermine leur production dans l'alcool fort. Soumises à l'action de la chaleur elles fondent à 193°. Elles possèdent un éclat nacré. La thébaïne est insipide lorsqu'elle est pure. Soluble dans le chloroforme et la benzine, moins dans l'éther, elle est insoluble dans les solutions alcalines et

dans l'eau froide. Elle se dissout parfaitement dans l'alcool, surtout à chaud.

Pour dissoudre 1 partie de thébaïne, il faut 40 parties d'éther à 10°. 100 parties d'alcool amylique froid en dissolvent 1.67 partie, et 100 parties de benzine en dissolvent 5.27 parties.

L'acide sulfurique à 1,300 la dissout à froid, mais la solution légèrement chauffée laisse déposer un résidu qui se dissout dans l'eau bouillante et s'en sépare par refroidissement en cristaux microscopiques. L'acide nitrique concentré donne des vapeurs rouges, et la solution additionnée d'un excès de potasse devient foncée et dégage une base volatile.

Les acides chlorhydrique et bromhydrique exercent sur la thébaïne une action très intéressante. Lorsqu'on chauffe la thébaïne en tubes scellés vers 90° avec dix ou quinze fois son poids de ces acides employés en solution aqueuse fumante, après quelques minutes il se sépare des cristaux en abondance. Les tubes refroidis ne contiennent que peu d'un gaz comprimé; celui-ci est combustible. Les cristaux séparés, lavés à l'acide concentré et abandonnés dans le vide sur la potasse pour éliminer l'acide libre, sont solubles dans l'alcool et l'eau. L'alcool ne tarde pas, après que la dissolution s'est faite, à abandonner un sel insoluble bien cristallisé, lequel est un chlorhydrate ou un bromhydrate d'une nouvelle base, l'alcool restant chargé d'acide libre. Le premier produit cristallisé est un sel acide qui se transforme ensuite en sel neutre. Howard désigne la nouvelle base sous le nom de morphothébaïne, afin de rappeler à la fois son origine et ses relations avec la morphine.

La morphothébaïne est en flocons bleu gris dont la teinte fonce par la dessiccation; elle est précipitée de ses sels par l'ammoniaque qu'il ne faut point employer en excès, cet alcali dissolvant la morphothébaïne.

C'est une base peu soluble, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Elle se sépare de sa solution benzinique en cristaux jaunâtres, à arêtes vives, fusibles à 190—191°.

Elle est précipitée par les réactifs généraux des alcaloïdes.

La transformation de la thébaïne en morphothébaïne s'effectue mieux avec l'acide bromhydrique qu'avec l'acide chlorhydrique; avec le premier acide, on a eu un rendement de 50 p. c. de la thébaïne employée.

La morphothébaïne ne donne point, avec l'acide sulfurique, les réactions colorées caractéristiques de la thébaïne et de la thébénine.

Avec la thébénine on ne peut obtenir de morphothébaïne.

La morphothébaïne forme avec les acides des sels cristallisés et parfaitement définis. Le chlorhydrate acide se présente en fines aiguilles soyeuses; chauffé avec de l'alcool, il se convertit en chlorhydrate neutre qui forme de

petits cristaux brillants, insolubles dans l'alcool. Le bromhydrate neutre s'obtient en fines aiguilles soyeuses, le nitrate est bien cristallisé et très soluble dans l'eau chaude et dans l'alcool.

Lorsqu'on chauffe le bromhydrate de morphothébaïne avec de l'anhydride acétique et de l'acétate de soude, on obtient l'acétylmorphothébaïne.

On élimine l'excès d'anhydride par l'alcool, et on précipite par l'eau ; on purifie le produit par cristallisation dans l'alcool.

L'acétylmorphothébaïne est en lamelles plates, fusibles à 183°.

Si l'on tente de préparer ce produit avec le chlorure acétique, on obtient des corps résineux.

On obtient la bromothébaïne sous la forme de flocons rougeâtres, en ajoutant de l'eau de brome à une solution bromhydrique de thébaïne jusqu'à ce qu'il commence à se former un précipité persistant. On filtre alors et on précipite par l'ammoniaque.

Si on ajoute à la solution bromhydrique de thébaïne un excès d'eau de brome, on obtient un précipité lourd d'un jaune rougeâtre qui paraît être le tétrabromure de bromothébaïne.

Les dérivés alcooliques d'addition de la thébaïne qui ont été obtenus sont : l'iodométhylate, l'iodéthylate et le chloréthylate.

L'*iodométhylate* s'obtient en petits prismes légèrement jaunâtres qui retiennent 1 molécule d'alcool de cristallisation. On chauffe pendant quelques instants une solution méthylique de thébaïne avec un excès d'iodure de méthyle, puis on précipite par l'éther et on fait recristalliser dans l'alcool.

L'*iodéthylate* cristallise dans l'alcool en fines aiguilles.

Le *chloréthylate* se présente en aiguilles blanches. Il en est de même du produit d'addition avec le chlorure de benzyle.

Les *sels de thébaïne* ne peuvent pas être obtenus cristallisés à l'aide de leur solution aqueuse. Ils cristallisent bien dans l'éther ou l'alcool. Leurs solutions aqueuses précipitent par les alcalis ou leurs carbonates et même, en présence de l'acide tartrique, par les bicarbonates alcalins.

Le *chlorhydrate* forme de gros prismes rhombiques, solubles dans 158 parties d'eau à 10° et perdant leur eau à 100°. La solution est neutre, elle s'altère par l'évaporation ; ce sel est difficilement soluble dans l'alcool, surtout absolu ; il est insoluble dans l'éther.

On le prépare en mélangeant la thébaïne à une petite quantité d'alcool, puis en ajoutant une solution chlorhydrique alcoolique jusqu'à complète dissolution.

Le *chloroplatinate* s'obtient par addition d'une solution de chlorure de platine à une solution de chlorhydrate de thébaïne.

Le précipité qui se forme est d'abord amorphe, mais bientôt il se convertit en cristaux orangés microscopiques. Ces cristaux se dissolvent en petite quantité dans l'eau bouillante, mais le composé dissous semble n'être qu'un produit de transformation.

Les analyses d'Anderson répondent à la quantité d'eau indiquée ici dans les cristaux, mais ce chimiste admet que dans l'air sec, le chloroplatinate perd H^2O^2.

Le *chloraurate* est un précipité orange fusible à 100°.

Le *chloromercurate* est un précipité blanc cristallin qu'on obtient en mettant en présence le chlorhydrate de thébaïne et le sublimé en solution.

L'*iodhydrate* se présente sous forme de prismes incolores et déliés très solubles dans l'eau. On l'obtient en traitant le tartrate neutre par l'iodure de potassium.

En présence de l'iodure de potassium, la solution laisse déposer à l'air de beaux prismes violets.

L'*hyposulfite* cristallise en petits prismes solubles dans l'eau chaude et dans l'alcool, et il est formé par double décomposition entre le tartrate neutre de thébaïne et l'hyposulfite de soude.

Le *méconate* est en prismes incolores groupés en étoiles solubles dans l'eau et l'alcool bouillant.

L'*oxalate neutre* se prépare en traitant une solution alcaline de thébaïne par l'acide oxalique.

Il se présente en petits prismes incolores solubles dans 9.7 parties d'eau à 10°, très légèrement solubles dans l'alcool et insolubles dans l'éther.

L'*oxalate acide* se produit par addition de 1 équivalent d'acide oxalique à une solution concentrée d'oxalate neutre. Ce sel est en gros prismes, bien moins solubles que ceux du sel neutre.

Le *sulfate* s'obtient en ajoutant de l'acide sulfurique à une solution de thébaïne dans l'éther. On a de la sorte des cristaux et une résine qui finit elle-même par cristalliser.

Le *tartrate acide* est en prismes déliés solubles dans l'eau et l'alcool bouillant.

Le *tartrate neutre* est très soluble dans l'eau et dans l'alcool. On l'obtient en employant un excès de thébaïne, qu'on enlève ensuite par l'éther.

Extraction. — Plusieurs méthodes ont été proposées pour l'extraction de la thébaïne.

Méthode Pelletier. — On traite l'extrait d'opium par un excès de lait de chaux. On épuise le précipité calcaire, lavé préalablement à l'eau et séché par l'alcool bouillant.

On distille l'alcool. Le résidu est repris par l'éther, qui dissout la thébaïne.

Méthode Anderson. — Lorsqu'on prépare la morphine et la codéine par le procédé Grégory et Robertson, et qu'après séparation de ces bases on a ajouté de l'ammoniaque pour précipiter la narcotine, les eaux mères et les eaux de lavage du précipité contiennent de la thébaïne, de la narcéine et un peu de narcotine. On reprend le précipité par l'alcool, et l'eau mère alcoolique est alors évaporée. L'évaporation de cette eau mère donne un résidu résineux qui contient la thébaïne.

De ce résidu on sépare la thébaïne en traitant par l'acide acétique étendu et bouillant; cet acide dissout la thébaïne, un peu de narcotine et des traces de résine.

On ajoute alors de l'extrait de Saturne jusqu'à réaction alcaline, ce qui précipite la narcotine et la résine. L'excès de plomb est enlevé par l'acide sulfurique, et par filtration on obtient une liqueur de laquelle l'ammoniaque précipite la thébaïne. Le précipité est lavé, séché, dissous dans l'alcool bouillant et traité par le noir animal. On filtre et, par refroidissement, la thébaïne précipite en paillettes cristallines. On peut la purifier plus complètement par de nouvelles cristallisations.

Méthode Hesse. — La solution alcaline d'extrait d'opium est agitée avec de l'éther, puis cet éther est agité avec de l'acide acétique qui se combine aux alcaloïdes. On évapore l'éther et on verse le résidu dans un excès de lessive alcaline, maintenue en agitation constante pour empêcher l'agglomération de la résine. Au bout de vingt-quatre heures, le précipité est dissous dans l'acide acétique; on décolore au noir animal et l'on sépare la thébaïne en ajoutant de l'acide tartrique en poudre, ce qui donne, après vingt-quatre heures de repos, une cristallisation de tartrate de thébaïne, qu'il est facile ensuite de purifier et qui fournit ultérieurement l'alcaloïde.

La base est mise à cristalliser dans l'alcool, qui, par refroidissement, l'abandonne en lamelles quadratiques.

La méthode suivante permet d'obtenir facilement la thébaïne: La solution aqueuse d'opium, après séparation de la morphine et de la codéine, est additionnée d'alcali; le précipité qui se forme contient la thébaïne, la papavérine, la narcotine, la cryptopine, la laudanosine et l'hydrocotarnine. Ce précipité est dissous dans l'acide acétique; par neutralisation exacte, on élimine la papavérine et la narcotine. La thébaïne est ensuite séparée à l'état de bitartrate.

Action physiologique; effets toxiques. — Plusieurs physiologistes, parmi lesquels nous citerons John Harley, Vulpian, Müller, Falck, Milrau, Arzenoury, etc., ont fait de nombreuses recherches sur la thébaïne. Magendie et

Cl. Bernard ont placé la thébaïne au premier rang des alcaloïdes de l'opium doués de propriétés convulsivantes. Falck n'hésite pas à la mettre à côté de la brucine, à cause de ses propriétés tétanisantes. Rabuteau a repris les expériences de ses illustres devanciers. Magendie avait vu que l'injection de 5 centigrammes de cette substance dans la veine jugulaire chez un chien faisait succomber cet animal comme s'il avait été empoisonné par la strychnine.

Mais il faut des doses plus fortes de thébaïne pour amener la mort, après qu'on l'a injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané. « J'ai, dit Rabuteau, injecté de cette manière chez un chien de taille médiocre 5 centigrammes de cet alcaloïde dissous préalablement dans 1 goutte d'acide chlorhydrique, et l'animal n'a eu que de légers trépignements. Chez un autre animal de la même espèce, 15 à 20 centigrammes de thébaïne dissoute dans 5 c. c. d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et injectée dans deux endroits différents sous la peau déterminèrent des accidents redoutables, des convulsions tout à fait semblables à celles que produit la strychnine. La mort s'ensuivit. Les pupilles n'avaient pas été dilatées, leur diamètre avait au contraire légèrement diminué. Enfin, j'ai observé ces mêmes convulsions et la mort chez des grenouilles sous la peau desquelles j'avais mis une faible quantité de thébaïne. Le chlorhydrate de cette base a déterminé rapidement des attaques tétaniques ; mais la thébaïne mise en nature sous la peau les a produites tardivement, par exemple au bout de une à deux heures, parce qu'elle est très peu soluble. Les doses nécessaires pour déterminer les convulsions amènent la mort, tandis que les quantités de strychnine suffisantes pour produire des accès tétaniques ne sont pas nécessairement mortelles chez les grenouilles, qui reviennent peu à peu à l'état normal.

« Toutefois, on se tromperait si l'on induisait de ces expériences que la thébaïne est aussi toxique que la strychnine, du moins chez l'homme. J'ai pris une fois 5 centigrammes et, une autre fois, 10 centigrammes de cet opiacé dissous dans l'acide chlorhydrique, puis dans 100 grammes d'eau. Le seul symptôme consécutif à l'ingestion de 10 centigrammes de thébaïne a consisté en un certain trouble de la tête, comme une ébriété sans céphalalgie. Je n'ai remarqué aucune action sur la pupille ni sur le pouls ; l'appétit a été excellent, il a même été accru. Ce dernier résultat ne présente rien d'étonnant, puisque nous avons vu la strychnine elle-même être prescrite dans certaines dyspepsies ; il doit être noté, car nous saurons que la perte d'appétit, les effets nauséeux déterminés parfois par l'administration de l'opium, doivent être attribués à d'autres principes que la thébaïne, qui existe d'ailleurs en faible quantité dans ce médicament. Enfin, l'excrétion urinaire n'a pas été modifiée.

« Il était intéressant de s'assurer si la thébaïne avait la propriété d'empêcher les courants exosmotiques dirigés vers l'intestin, c'est-à-dire si elle était l'un des principes qui arrêtent la diarrhée et produisent la constipation dans l'administration de l'opium.

« Pour cela, j'ai suivi un procédé très simple, mis en pratique par Moreau dans l'étude de la morphine. J'ai retiré une anse intestinale par une ouverture pratiquée à l'abdomen chez un chien à qui j'avais injecté sous la peau 5 centigrammes de thébaïne dissoute dans l'acide chlorhydrique, et que j'avais ensuite anesthésié par le chloroforme. Quand cette anse a été vidée par les contractions intestinales spontanées, je l'ai liée en un point, puis j'ai injecté, dans sa cavité, 5 grammes de sulfate de soude cristallisé dissous dans 15 c. c. d'eau. L'anse a été liée ensuite à une distance de 20 centimètres de la première ligature, puis elle a été remise dans l'abdomen dont la plaie a été réunie par une suture.

« Trois heures après cette opération, l'animal a été sacrifié par la section du bulbe; l'anse intestinale retirée de l'abdomen était tout à fait turgide; elle contenait 68 c. c. de liquide. La thébaïne n'empêche donc pas les effets des purgatifs, elle n'est pas anexosmotique; par conséquent, elle n'est pas l'un des opiacés qui produisent la constipation ni qui arrêtent la diarrhée.

« Cette même base n'est pas soporifique; les résultats constatés sur l'homme sont d'accord, sous ce rapport, avec ceux qu'avait observés Cl. Bernard dans ses expériences sur les animaux. Mais elle semble favoriser l'action du chloroforme. En effet, chez le chien soumis à l'opération de l'anse intestinale, j'ai remarqué, pendant et après cette opération, que l'animal était insensible à la douleur, bien qu'il fût complètement éveillé et que le chloroforme ne fût pas administré de nouveau.

« D'ailleurs, la thébaïne possède la propriété de faire disparaître à elle seule la douleur. Elle est même parfois *plus analgésique que la morphine chez l'homme,* comme l'ont démontré des observations recueillies dans le service de Sée, où j'ai vu l'injection de 1 centigramme de chlorhydrate de thébaïne calmer la douleur plus vite et plus longtemps que 1 centigramme de chlorhydrate de morphine. Parfois la douleur a disparu pour toujours chez des sujets où elle était revenue malgré les injections de morphine. »

Rabuteau résume ses expériences comme suit : « La thébaïne est convulsivante et toxique chez les animaux, mais à des doses plus fortes que celles de la strychnine; elle est peu toxique chez l'homme ; elle n'empêche pas les courants exosmotiques de l'intestin; elle n'est pas soporifique, mais elle accroît l'action du chloroforme (ce qui est assurément contradictoire); elle est analgésique. »

En somme, au milieu de ces divergences d'opinions, on peut trouver un fait bien reconnu, c'est que chez les animaux, à faible dose, et chez l'homme, à dose plus forte, la thébaïne est un agent convulsivant, et rien de plus. Comme les alcaloïdes des strychnos, la thébaïne paraît exciter le centre médullaire et, quand elle arrive à déterminer des convulsions tétaniformes, elle semble donner lieu du même coup à tout l'ensemble des symptômes qui caractérisent les accès convulsifs du tétanos pathologique ou artificiel.

Action thérapeutique. — A cause de son prix élevé, la thébaïne a été peu employée en thérapeutique. Toutefois, ses propriétés analgésiques la désignent particulièrement dans le traitement de tous les états morbides dans lesquels la douleur forme le symptôme essentiel et le plus affligeant. Tels sont les névralgies, les rhumatismes et certaines tumeurs carcinomateuses. S'agit-il d'une névralgie sciatique, intercostale, de points douloureux comme on en observe, à la base de la poitrine, chez les phtisiques, les injections hypodermiques de thébaïne calmeront immédiatement la douleur et la feront disparaître parfois d'une manière complète. S'agit-il du tic douloureux de cette affection contre laquelle toutes les ressources, soit chirurgicales, soit médicales, sont souvent si inefficaces, ou de carcinomes de l'estomac, la thébaïne administrée à l'intérieur donnera d'excellents résultats.

Le D[r] Bouchut a soumis à l'emploi de la thébaïne plusieurs enfants atteints de coqueluche et de laryngite. Il n'a pas obtenu d'effets bien appréciables.

Doses, formules. — La thébaïne est employée à la dose de 2 à 10 centigrammes. Il serait dangereux d'élever cette dose. On doit surveiller l'emploi de cette substance. Elle peut être administrée sous forme de cachets, de pilules, de potion, de sirop, de solution.

Cachets.

Thébaïne.	50 centigrammes.
Sucre en poudre	1 gramme.

Mêler et diviser en 10 cachets médicamenteux (procédé Limousin).

Pilules.

Thébaïne.	25 centigrammes.
Extrait de chiendent	1 gramme.
Poudre de guimauve	Q. s.

Faire 10 pilules.

Potion.

Thébaïne.	10 centigrammes.
Acide chlorhydrique . . .	Q. s. pour dissoudre.
Eau	125 grammes.
Sirop de groseille	30 —

F. s. a. 1 potion à prendre par cuillerées à soupe d'heure en heure.

Sirop.

Tartrate neutre de thébaïne . . .	10 centigrammes.
Sirop de cerises	100 grammes.
Eau.	4 —

Faire dissoudre le sel dans l'eau et ajouter au sirop.

Solution pour injections hypodermiques.

Tartrate neutre de thébaïne. . .	10 centigrammes.
Eau distillée	1 gramme.

THÉBÉNINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La thébénine est une substance amorphe, insoluble dans l'éther et la benzine, difficilement soluble dans l'alcool bouillant; elle est insoluble dans l'ammoniaque, mais soluble dans la potasse et précipitable de cette solution par le sel ammoniac. Les solutions alcalines de cette base s'oxydent rapidement à l'air; il se forme des matières brun noir.

Sous l'influence des acides, elle se transforme rapidement en thébaïne.

L'acide sulfurique donne, avec la thébénine, une réaction caractéristique. Elle se dissout dans l'acide sulfurique concentré avec une belle coloration bleue qui disparaît par addition d'eau et réapparaît par addition d'acide.

Elle neutralise les acides les plus énergiques et forme des sels cristallins.

Le *chlorhydrate* est en grandes lamelles incolores, solubles dans 100 parties d'eau froide, plus solubles dans l'eau et dans l'alcool bouillants. L'acide nitrique les dissout avec une coloration jaune en dégageant des vapeurs rouges. La solution de chlorhydrate de thébénine possède un goût amer.

Le *chloromercurate* forme de longs prismes incolores.

Le *chloroplatinate* est jaune et amorphe; il s'altère facilement et devient verdâtre.

L'*oxalate* acide se présente sous l'aspect de beaux prismes lamellaires

nacrés très peu solubles dans l'eau bouillante, insolubles dans l'alcool, perdant leur eau à 100°.

Le *sulfate neutre* se dépose sous forme d'une poudre blanche cristalline composée de petits prismes plats ; ces cristaux perdent leur eau à 100°, sont insolubles dans l'eau froide, peu solubles dans l'eau bouillante et l'alcool.

On obtient ce sel en ajoutant un peu d'acide sulfurique à une solution chaude de chlorhydrate.

Le *sulfocyanate* est une poudre cristalline blanche, très peu soluble dans l'eau ; il se forme en traitant une solution aqueuse de chlorhydrate par le sulfocyanate de potasse.

Formation. — Cet alcaloïde, produit de transformation isomérique de la thébaïne, est obtenu sous l'influence de l'acide chlorhydrique.

Préparation. — On chauffe à la température de l'ébullition 1 partie de thébaïne dans 20 parties d'acide chlorhydrique de densité = 1.04 ; on maintient l'ébullition un instant et on ajoute un volume d'eau froide égal au volume d'acide employé. Il se sépare peu à peu, au bout de deux jours environ, des cristaux qu'on recueille et qu'on dissout dans l'eau bouillante additionnée d'acide acétique. Par refroidissement, le chlorhydrate de thébénine cristallise ; on en sépare la base en traitant la solution aqueuse de ce sel par le sulfite de soude ; la thébénine précipite alors en flocons.

THÉINE.

(Voir l'article *Caféine*, dans le tome Ier.)

On a donné le nom de théine à la caféine qui est contenue dans le thé. Ce que nous avons dit de la caféine retirée du café se rapporte en tous points à la théine. Nous nous contenterons de dire un mot de la maladie des buveurs de thé, qu'on désigne par le mot théisme.

L'usage habituel du thé dans l'alimentation, tel qu'on le pratique en Angleterre et en Amérique, n'est pas sans influence sur la santé. Il en résulte, d'après le Dr Eloy, une succession de symptômes morbides qui présentent trois phases : une phase aiguë, une phase subaiguë et une phase chronique.

Pendant les premiers temps, les manifestations sont celles qui suivent l'usage accidentel du thé : excitation cérébrale, congestion des vaisseaux céphaliques, animation du visage, sentiment de bien-être. Ces effets physiologiques, incessamment provoqués, amènent, au bout d'un certain temps, une réaction qui se traduit par une dépression physique et psychique. Le buveur de thé devient impressionnable et nerveux, il pâlit, il est sujet à des troubles cardiaques et il cherche à combattre ces symptômes en absorbant une plus

grande quantité de sa boisson favorite; grâce à elle, il retrouve encore passagèrement les sensations agréables d'autrefois. Ces divers symptômes caractérisent la forme subaiguë.

Pendant la phase chronique, le malade est sujet aux hallucinations, à des terreurs nocturnes, aux tremblements nerveux. Il se produit de fréquentes céphalalgies et des paralysies passagères, des troubles gastro-intestinaux, de la dyspepsie, de la dysurie.

En résumé, le théisme est caractérisé par une altération grave des fonctions du cœur et des vaso-moteurs, et par un ralentissement de la nutrition. Aussi les personnes qui prennent beaucoup d'exercice, chez qui les combustions sont actives, peuvent-elles impunément faire un usage habituel du thé; il n'en est pas de même des femmes et des jeunes gens voués à une vie sédentaire. Ces indications doivent diriger le traitement; celui-ci consistera dans les exercices répétés, les marches, la vie au grand air.

THÉOBROMINE ($C^{14}H^{8}Az^{4}O^{4}$).

La théobromine est retirée des semences de cacao, *Theobroma cacao*, arbre peu élevé de l'Amérique, appartenant à la famille des bythnériacées.

Elle a été découverte en 1842 par Woskresenski.

Propriétés chimiques et physiques. — La théobromine est une base faible, cristallisable, légèrement amère, commençant à se colorer à 250°, puis donnant un sublimé cristallin et laissant un résidu de charbon. Mais, d'après Keller, elle se sublime, en prismes rhombiques terminés par des sommets octaédriques, à 290-295°; cette sublimation se ferait sans décomposition.

Elle est peu soluble dans l'eau bouillante, moins soluble encore dans l'alcool et l'éther.

1 partie de théobromine se dissout à 0° dans 1,600 parties d'eau, à 20° dans 660, à 100° dans 55 d'après Mitscherlich. Dragendorff donne les chiffres de solubilité suivants : 1 partie se dissout à 17° dans 1,600 parties d'eau et à 100° dans 148.5 parties.

Le chloroforme bouillant en dissout 1/105.

La solubilité dans l'alcool est très variable avec le degré de l'alcool et la température : 1 partie se dissout dans 1,400 parties d'alcool froid, dans 47 parties d'alcool bouillant, à 17° dans 4,284 parties d'alcool absolu, à l'ébullition dans 422.5 parties de ce même alcool.

L'éther la dissout encore moins : 1 partie est soluble dans 1,700 parties à froid et dans 600 parties à l'ébullition.

La théobromine chauffée avec de l'eau de baryte à l'ébullition se dissout

sans altération. On ne constate pas de dégagement d'ammoniaque. Par le refroidissement, la liqueur se prend en une bouillie blanche.

Chauffée avec un mélange d'acide sulfurique et d'oxyde pur de plomb, elle dégage de l'acide carbonique.

Ce dégagement, une fois commencé, continue même en cessant de chauffer. Si l'oxyde plombique n'a pas été employé en excès, on obtient après filtration un liquide incolore et légèrement acide qui colore la peau en pourpre.

Ce liquide, chauffé avec de la potasse caustique, laisse dégager de l'ammoniaque; l'hydrogène sulfuré y fait naître un dépôt de soufre; en présence de la magnésie, il prend une couleur bleu indigo qu'un excès de magnésie fait disparaître, mais qu'il est facile de reproduire en ajoutant une quantité convenable d'acide sulfurique.

La même liqueur, chauffée avec un excès de magnésie, dégage de l'ammoniaque, prend une teinte rouge et laisse un résidu qui, traité par l'alcool bouillant, lui abandonne un corps donnant des cristaux à base rhombe, incolores, ayant une réaction acide. Ce corps ne forme de combinaison ni avec l'azotate d'argent, ni avec les bichlorures de platine ou de mercure.

D'après Rochleder et Hlasiwetz, la théobromine est transformée par action d'un courant électrique en un corps dont la formule serait $C^{12}H^{6}Az^{2}O^{16}$. Sous l'influence du chlore ou de l'eau chlorée, la théobromine donne une liqueur jaunâtre bleuissant par les sels de fer au minimum en présence de l'ammoniaque et colorant la peau en pourpre.

Le chlorure de platine forme dans cette liqueur un précipité de chloroplatinate de méthylamine.

Dans ces conditions, le chlore forme de l'acide amalique. C'est cet acide, dont les cristaux sont peu solubles, qui teint la peau en rouge. Il se forme en outre de la méthylurée, de la méthylalloxane et de l'acide méthylparabanique. Si l'on chauffe à 50° de la théobromine avec la moitié de son poids de chlorate de potassium et avec de l'acide chlorhydrique, puis que l'on ajoute à la solution de l'hydrosulfite de potassium, il se dépose des prismes monocliniques de monométhylalloxane-hydrosulfite de potassium, tandis qu'il reste en solution de l'apothéobromine. Cette dernière est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les alcalis. Une ébullition prolongée lui fait perdre de l'acide carbonique; elle fond à 185°.

Si l'on traite par l'hydrogène sulfuré le produit brut de la réaction du chlorate de potassium, on obtient des houppes cristallines de méthylalloxanthine

L'acide chlorhydrique n'agit qu'à 240° sur la théobromine; il se produit de l'ammoniaque, de la méthylamine, de la sarcosine, de l'acide formique et du gaz carbonique.

La baryte fournit les mêmes produits à une température élevée.

La théobromine se combine également avec les alcalis. On obtient la sodiumathéobromine par dissolution de la base dans la soude. Elle se présente en cristaux blancs et déliquescents qui sont détruits par l'acide carbonique; la solution précipite en blanc par les sels de plomb, d'argent, de zinc, de mercure.

La baryumthéobromine constitue des aiguilles blanches très peu solubles dans l'eau froide; on l'obtient en dissolvant la théobromine dans l'eau de baryte.

L'acide azotique ou l'acide chromique la dédoublent avec formation d'acide monométhylparabanique.

Le brome donne une monobromothéobromine fusible à 310° et volatile en partie sans altération; elle forme avec les bases des composés plus stables que la théobromine elle-même.

La bromothéobromine argentique, traitée par l'iodure d'éthyle, fournit l'éthylbromothéobromine, qui, à son tour, peut perdre son brome sous l'influence de la potasse alcoolique en donnant l'hydroxéthylthéobromine.

La solution ammoniacale de la théobromine libre donne, après une longue ébullition avec l'azotate d'argent, un précipité granuleux et cristallin d'une combinaison de théobromine et d'argent, qualifié théobromine argentique.

La théobromine forme avec les acides des sels qui sont cristallisables et se décomposent en partie par l'eau.

L'*azotate* cristallise sous la forme de prismes obliques à base rhombe; il se forme lorsqu'on abandonne une solution de la base dans l'acide nitrique.

Le *chlorhydrate* prend naissance lorsqu'on fait dissoudre la théobromine dans l'acide chlorhydrique concentré et chaud. Étendu d'eau, il se décompose en donnant un sous-sel. Cette combinaison est peu stable; il suffit de la chauffer à 100° pour chasser tout l'acide chlorhydrique.

Le *chloromercurate* forme un précipité blanc cristallin qui se produit quand on ajoute une solution de sublimé à une solution aqueuse de théobromine.

Le *chloroplatinate* se prépare en versant une solution de chlorure de platine dans une solution de chlorhydrate de théobromine ou plutôt de théobromine dans l'acide chlorhydrique étendu.

Sel cristallisé en prismes jaune d'or, monocliniques (G. Keller) qui s'effleurissent à l'air et perdent leurs 2 molécules d'eau quand on les chauffe à 100°.

Le *tannate* se forme lorsqu'on ajoute une dissolution d'acide tannique à une dissolution de théobromine. C'est un précipité soluble dans un excès d'acide tannique dans l'alcool et dans l'eau bouillante.

Le *triiodure d'iodhydrate* ou tétraiodure de théobromine se produit quand on ajoute de l'iodure de potassium à une solution chlorhydrique de théobromine. On abandonne le mélange, qui finit par laisser déposer de grands prismes brillants, brun foncé. L'eau le décompose instantanément à chaud.

Dosage de la théobromine. — La solution aqueuse de théobromine, obtenue par l'eau bouillante, est précipitée par l'acétate de plomb ammoniacal, filtrée, additionnée de soude et concentrée. On verse ensuite de l'acide sulfurique, on filtre et dans la liqueur filtrée on ajoute du tungstophosphate de soude ; on chauffe, on attend quelques heures, on filtre et on lave le précipité avec de l'eau contenant 6 à 8 p. c. d'acide sulfurique ; enfin, on traite par la baryte. Dans la solution, on précipite l'excès de baryte par un peu d'acide sulfurique et de carbonate de baryte, on évapore et on pèse le résidu. On vérifie la pureté du résidu par combustion et on détermine le poids de cendre qu'il peut laisser. (Wolfram.)

D'après Wolfram, l'amande du cacao contient 1.34 à 1.66 p. c. de théobromine. Donker, Treumann et Dragendorff ont retiré de la théobromine des coques des semences.

Trojanowski a retiré, de 5 kilogrammes de coques, $7^{gr}40$ de théobromine pure et 1 gramme de théobromine impure.

D'après Dragendorff, les coques contiennent 0.3 p. c. de théobromine.

Transformation de la théobromine en caféine. — Cette transformation, d'après Schmidt et H. Pressler, s'obtient en chauffant de la théobromine avec de l'iodure de méthyle en présence d'une solution alcoolique faible d'hydrate de potasse. Après le refroidissement à la température ordinaire, il se dépose une petite quantité de cristaux de caféine. On obtient un rendement plus considérable en chauffant dans un tube scellé des équivalents de théobromine, d'hydrate de potasse et d'iodure de méthyle en solution alcoolique. On extrait la caféine en traitant par le benzol ou le chloroforme.

Synthèse de la théobromine. — La synthèse de la xanthine ayant été faite par action de la chaleur sur un mélange d'acide cyanhydrique, d'eau et d'acide acétique, il en résulte que l'on peut faire une synthèse totale de la théobromine ; il suffit de transformer la xanthine en xanthine diplombique et de chauffer à 100^{c} avec de l'éther méthyliodhydrique.

Extraction. — On suit généralement un des trois procédés que nous donnons ci-dessous pour extraire la théobromine.

Premier procédé. — On épuise le cacao par l'eau bouillante : la solution aqueuse renferme l'alcaloïde, de l'acide malique, des malates acides et de la matière colorante.

On passe sur une toile et on précipite par le sous-acétate de plomb ; de la liqueur filtrée on enlève l'excès de plomb par un courant de gaz sulfhydrique. On filtre de nouveau, on évapore à siccité ; on reprend par l'alcool bouillant, qui abanbonne par le refroidissement la théobromine colorée et sous forme cristalline. On la purifie par recristallisation. (Woskresenski.)

Deuxième procédé. — On épuise le cacao par l'eau bouillante et on précipite cette solution aqueuse par le sous-acétate de plomb. Après filtration, on enlève l'excès de plomb par l'acide sulfurique ; on évapore à sec au bain-marie avec un excès de magnésie. Du résidu obtenu, on sépare la théobromine par l'alcool. (Dragendorff.)

Troisième procédé. — Le cacao, débarrassé de ses matières grasses, est soumis à l'ébullition avec la moitié de son poids de chaux éteinte et avec de l'alcool à 80° ; par refroidissement, la majeure partie de la théobromine cristallise. L'eau mère concentrée à un petit volume en fournit une nouvelle quantité. Les dernières eaux mères renferment de la caféine que l'on peut enlever au moyen de la benzine froide.

Action physiologique et effets thérapeutiques. — La théobromine et la caféine sont presque identiques de composition et d'effets. La théobromine, qui a été peu étudiée et qui est fort peu employée, a une action physiologique qui rappelle sous presque tous les rapports celle de la caféine. Comme cette dernière substance, elle cause à dose élevée une violente excitation des systèmes nerveux et vasculaires, des palpitations cardiaques avec fréquence, irrégularité, intermittence du pouls, oppression, douleurs de tête, trouble des sens, bruissement d'oreilles, etc. Comme la caféine, elle détermine, avec une exaltation considérable des fonctions intellectuelles, une insomnie redoutée par beaucoup de personnes et recherchée par ceux pour qui le travail de l'esprit doit se prolonger au delà des limites ordinaires.

En se basant sur son action sur l'organisme, il est facile, en tenant compte de ses effets similaires avec la caféine, d'indiquer les principaux cas où son administration peut être avantageuse et utile.

Nous citerons la céphalalgie, la migraine, la torpeur intellectuelle et nerveuse, l'asthme essentiel, les fièvres adynamiques, etc.

THÉOPHYLLINE.

La théophylline existe en petite quantité à côté de la caféine dans l'extrait de thé ; elle a été découverte par A. Rossel.

Propriétés chimiques et physiques. — La théophylline est une substance cristallisée, elle répond à la formule $C^7H^8Az^4O^2+H^2O$. A 110° elle perd déjà

1 molécule d'eau. Les propriétés de la théophylline sont sensiblement les mêmes que celles de la théobromine; elle est cependant plus soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Si on dissout la théophylline dans l'eau de chlore et si on évapore la solution, il reste un résidu rouge écarlate qui se colore en violet par l'ammoniaque.

Extraction. — La solution aqueuse de l'extrait de thé est séparée des corps gras par l'acide sulfurique, puis sursaturée par l'ammoniaque et ensuite précipitée par une solution ammoniacale de nitrate d'argent. Après avoir décomposé la solution argentique par l'hydrogène sulfuré, on sépare le sulfure d'argent par filtration, et la solution laisse déposer une petite quantité de xanthine et, par concentration de la liqueur, une partie de théophylline. Celle-ci est transformée en une combinaison mercurique et est ensuite retirée à l'état de pureté.

THIOTÉTRAPYRIDINE.

La thiotétrapyridine est un nouveau dérivé de la nicotine. On doit cette substance à Cahours et Étard, qui l'ont fait connaître avec tous les détails qu'on possède sur elle.

Propriétés chimiques et physiques. — La thiotétrapyridine, qui possède une couleur jaune de soufre, fond à 155°. Sa forme cristalline simule un prisme hexagonal régulier, mais paraissant appartenir au type clinorhombique.

Elle est insoluble dans l'eau, très peu soluble dans la benzine, encore moins dans l'éther; son soluté alcoolique, neutre au tournesol, est dépourvu de pouvoir rotatoire.

Soumise à la distillation sèche, elle perd de l'hydrogène sulfuré et se décompose en produits sulfurés condensés, dont le soluté chlorhydrique est jaune orangé, et dont les chloroplatinates, ainsi que les chloromercurates, sont amorphes.

Sous l'influence d'une chaleur prolongée, on obtient des produits charbonneux, et il passe à la distillation une petite quantité d'un liquide oléagineux.

Elle se combine aux acides et forme des sels parfaitement définis.

Le *chlorhydrate* se prépare en dissolvant la thiotétrapyridine dans l'acide chlorhydrique et en concentrant jusqu'en consistance sirupeuse. Il se sépare en aiguilles, qu'on purifie par compression et par dessiccation sous la cloche sulfurique.

Le *chloroplatinate* est un précipité jaune amorphe.

Le *chloromercurate* est un précipité blanc, soluble dans l'eau bouillante, ainsi que dans l'acide chlorhydrique étendu, qui le laisse déposer en aiguilles microscopiques entre-croisées.

La *potasse* et la *soude* précipitent la base sous forme d'une masse blanchâtre amorphe; avec l'acide picrique, il se fait un précipité soluble à chaud, cristallisant en aiguilles groupées.

Le *chlorure d'or* forme avec le chlorhydrate un précipité amorphe, soluble dans l'eau bouillante, se déposant par refroidissement sous forme de paillettes jaunes moins brillantes. Le cyanure et l'iodure de potassium donnent des précipités jaunâtres, solubles dans l'eau bouillante; le bichromate de potassium, un précipité jaune. Enfin, l'eau de brome provoque la formation d'un précipité jaune qui fond dans l'eau chaude en gouttelettes pesantes. (Étard et Cahours.)

Oxydée par l'acide azotique étendu, la thiotétrapyridine engendre de l'acide nicotianique à la manière de la nicotine. Il se forme de l'acide sulfurique, qu'on enlève par l'azotate de baryum; la solution, privée d'acide sulfurique, fournit un sirop azotique qui laisse déposer, au bout de quelques jours, des cristaux mamelonnés, constituant une combinaison d'acides azotique et nicotianique.

Préparation. — Pour préparer la thiotétrapyridine, Cahours et Étard ont donné le procédé suivant :

On chauffe graduellement, jusqu'à 150-155°, 100 parties de nicotine et 20 parties de soufre; à partir de 140°, il se dégage de l'hydrogène sulfuré; à 160-170°, la masse, parfaitement fluide, prend une belle coloration vert de chrome. Le tout étant alors abandonné dans un endroit froid, il se dépose peu à peu des cristaux prismatiques d'un beau jaune, dont la longueur peut atteindre plusieurs millimètres. On les essore à la trompe, on les lave à l'éther froid et on les purifie par cristallisation dans l'alcool bouillant, additionné d'un peu de noir animal lavé. Par le refroidissement lent de la solution filtrée, on obtient une abondante cristallisation.

Action physiologique. — Vulpian a étudié cette substance. Il s'est servi dans ses expériences d'une solution aqueuse un peu acide de thiotétrapyridine. Sur des grenouilles, on fait sur la région jambière, vers le pied, une injection sous-cutanée de 1/3 de c. c. de la solution, contenant 4 centigrammes de thiotétrapyridine par c. c. On avait donc injecté ainsi un peu plus de 1 centigramme de ce sel. On n'observa aucun phénomène morbide pendant plus d'une heure. Ce ne fut qu'alors que la grenouille commença à s'affaiblir. Une heure et demie après l'injection, elle était à demi paralysée, mais elle res-

pirait et l'on pouvait apercevoir les battements du cœur à la région précordiale. Le lendemain, elle était en résolution, mais elle respirait encore, les mouvements du cœur persistaient.

La nicotine, ainsi qu'on l'a vu, introduite à très faible dose sous la peau d'une grenouille ou même mise en contact avec la surface externe de son tégument externe cutané provoque, au bout de quelques secondes, une sorte de tremblement convulsif général pendant lequel l'animal rapproche les membres postérieurs de son corps et cesse complètement de respirer. En peu de minutes, une résolution générale succède à cette période spasmodique; l'animal est en état de mort apparente; les mouvements respiratoires sont abolis, les mouvements du cœur, au contraire, ont encore lieu.

Il y a donc une différence des plus frappantes entre les effets si faibles, si lents, du chlorhydrate de thiotétrapyridine sur les grenouilles et l'action si énergique et si rapide qu'exerce la nicotine sur ces animaux; en outre, les accidents tardifs produits par le sel de thiotétrapyridine diffèrent entièrement, comme forme, de ceux que détermine la nicotine.

Les deux substances ne diffèrent pas moins par rapport à leur influence sur les mammifères.

Lorsqu'on injecte de la nicotine dans le tissu cellulaire sous-cutané sur un chien, l'intoxication est évidemment retardée par l'action caustique que cette substance exerce sur les tissus. Le retard est moins grand et les effets sont plus marqués, à cause de la rapidité de l'absorption, lorsqu'on mêle la nicotine à une petite quantité d'eau et d'alcool.

« Je n'insiste pas, dit Vulpian, sur ces effets, qui ont été bien souvent décrits. Il y a tout d'abord une douleur vive et de l'agitation résultant de l'irritation locale produite par la nicotine. L'animal se lèche les lèvres quelques instants après l'injection, probablement parce que la nicotine, dès le début de l'absorption, tend à s'éliminer par la membrane muqueuse buccolinguale : il y a de la salivation, puis des vomissements; des efforts de défécation se manifestent. Presque en même temps, quelques minutes après l'injection sous-cutanée de 10 centigrammes de nicotine diluée à l'aide d'eau alcoolisée, la respiration devient difficile; le chien s'affaiblit, marche en chancelant, puis il s'affaisse et est bientôt pris d'un accès convulsif très passager, avec extension des membres et du cou. Cet accès peut se renouveler. La faiblesse augmente; les membranes nectitantes cachent une partie de la cornée transparente, par suite de la rétraction des globes oculaires. L'animal, un peu plus tard, est dans un état analogue à celui que produit le curare au commencement de son action, ou encore lorsque ses effets commencent à se dissiper; il est couché à terre, n'ayant que de rares et faibles mouvements respiratoires, agitant un peu les

membres de temps à autre, parfois après chacun de ces mouvements; il meurt au bout d'un temps variable, trois quarts d'heure, une heure ou une heure et demie après l'injection de la dose indiquée. Aucun des traits de ce tableau succinct ne s'observe chez les chiens sur lesquels on a pratiqué une injection sous-cutanée de thiotétrapyridine. J'ai varié de toutes manières les doses et la dissolution aqueuse du sel. Jamais on n'a noté le moindre phénomène d'intoxication. Des abcès se sont toujours formés dans les points où avaient été faites les injections.

« Des essais d'intoxication ont été tentés aussi par introduction du chlorhydrate de thiotétrapyridine dans l'estomac. Ici, l'on a rencontré des obstacles particuliers, soit pour ce sel, soit pour la nicotine. Ce sont des vomissements qui se produisaient très peu de temps après l'injection de ces substances et qui en faisaient rejeter la plus grande partie. On a pu empêcher ces accidents en faisant subir aux chiens qui devaient servir aux expériences une forte morphinisation préalable.

« Les effets de la nicotine, dans ces conditions, sont à peu près semblables, sauf les vomissements, à ceux qui se produisent à la suite des injections sous-cutanées; ils sont toutefois beaucoup plus lents, et il faut, pour les obtenir, une dose plus considérable de poison (de 20 à 30 centigrammes).

« Le chlorhydrate de thiotétrapyridine a été introduit dans l'estomac des chiens morphinisés (comme la nicotine) à l'aide d'une sonde œsophagienne. On fait prendre ainsi à des chiens 1 gramme de thiotétrapyridine en solution aqueuse assez étendue, sans déterminer le moindre trouble fonctionnel.

« J'ai essayé comparativement aussi l'action de la nicotine et du chlorhydrate de thiotétrapyridine en mettant ces deux substances en contact avec la membrane muqueuse buccale. Le contraste, ici, a été encore plus saisissant, à cause de l'intensité et de la rapidité des effets de la nicotine absorbée de cette façon.

« Ainsi, dans la cavité buccale d'un chien qui avait résisté à une injection sous-cutanée de 10 centigrammes de nicotine, on introduit deux fois de suite une baguette de verre dont on a plongé l'extrémité dans la même nicotine; il secoue aussitôt la tête avec violence, puis la respiration devient difficile; il s'affaiblit rapidement, s'affaisse, et moins de trois minutes après que la nicotine est entrée en conctact avec la membrane muqueuse buccale, l'animal est mourant.

« L'injection de la solution de chlorhydrate de thiotétrapyridine dans la cavité buccale, quelle qu'ait été la dose, n'a pas produit d'autre action que des mouvements de la tête évidemment en rapport avec l'irritation produite par cette substance.

« Chez les chats, la même différence a été constatée ; un chat, par exemple, a été tué en six minutes par l'introduction, dans la cavité buccale, de l'extrémité d'une baguette de verre qui avait été plongée dans de la nicotine. La même expérience faite sur un chat avec du chlorhydrate de thiotétrapyridine ne détermine que de la salivation, des plaintes, de l'agitation paraissant bien dues exclusivement à l'irritation locale ».

Des expériences résumées dans cette note, il résulte que la thiotétrapyridine, dérivée de la nicotine, absorbée à l'état de sels solubles et à des doses assez élevées, ne paraît pas exercer la moindre action toxique sur les mammifères. Il résulte ainsi que les effets observés chez les grenouilles à la suite de l'absorption de ces substances n'ont aucune analogie avec ceux que produit l'alcaloïde du tabac.

TRIGONELLINE.

La trigonelline a été découverte par Jahns dans les semences de *fenugrec Trigonella fœnum græcum* (légumineuses). Elle cristallise dans l'alcool fort en prismes aplatis, très solubles dans l'eau, déliquescents, insolubles dans l'éther, le chloroforme et la benzine. Ses solutions sont neutres aux réactifs colorés. Les cristaux, soumis à l'action de la chaleur, perdent leur eau de cristallisation à 100°. Ils ne fondent à une température plus élevée qu'en se décomposant.

Les solutions de trigonelline précipitent par la plupart des réactifs ordinaires des alcaloïdes, mais non par le bichlorure de mercure, l'acide picrique et le chlorure de platine. Elles sont colorées en rouge par le perchlorure de fer, puis passent au jaune et au brun quand on les chauffe.

La trigonelline est isomérique avec la pyridine-bétaïne de von Gerichten, mais non identique, quoique fort analogue.

Elle se combine aux acides et forme des sels avec eux.

L'*azotate* est très bien cristallisé.

Le *chlorhydrate* se présente sous forme d'aiguilles ; il possède une réaction acide.

Le *chloroplatinate* et le *sulfate* cristallisent parfaitement.

Extraction. — La solution aqueuse de l'extrait alcoolique ayant été déféquée par l'acétate de plomb et la soude, dépouillée du plomb en excès, acidulée à l'acide sulfurique, puis précipitée par l'iodure double de bismuth et de potassium, on transforme, pour séparer les albuminoïdes, le précipité bismuthique en iodomercurate. A cet effet, le précipité rouge est décomposé par la oude.

La liqueur filtrée, après neutralisation par l'acide sulfurique, est additionnée de bichlorure de mercure jusqu'à ce qu'il ne reste plus dans la liqueur d'iodure alcalin en excès, c'est-à-dire jusqu'à ce que le précipité commence à prendre la teinte de l'iodure mercurique. En liqueur bien neutre et un peu diluée, il se précipite ainsi de l'iodomercurate de choline à peu près pur. En acidulant par l'acide sulfurique la liqueur filtrée, il se sépare un précipité huileux qui ne tarde pas à devenir cristallin. C'est l'iodomercurate de trigonelline qu'il suffit de traiter par les procédés ordinaires pour en extraire la base.

TRIMÉTHYLAMINE.

La triméthylamine, qui a pour formule C^3H^9Az, a été obtenue pour la première fois en 1850 par Wertheim en décomposant la narcotine par la potasse. Anderson la trouvait dans les produits de décomposition de la codéine par la potasse. En 1851, Desaignes la retirait de la vulvaire et Wertheim de la saumure de harengs. Elle prend naissance dans un grand nombre de circonstances : Dans l'action de l'éther méthyliodhydrique sur l'ammoniaque ou mieux sur la diméthylamine; dans la distillation des vinasses de betteraves; dans plusieurs fermentations. C'est ainsi qu'on l'a rencontrée dans la saumure de harengs, dans le guano, dans la levure putréfiée, dans le sang de veau, dans l'urine humaine, dans le seigle ergoté, dans les huiles animales, etc. Elle se forme naturellement dans certains végétaux : l'*Arnica montana*, le *Chenopodium vulvaria*, le *Cratœgus oxyacanta*, le *Pyrus aucuparia*, etc.

Propriétés chimiques et physiques. — La triméthylamine est un liquide huileux, fortement alcalin, possédant l'odeur désagréable du poisson gâté. Elle bout à 9°, comme la diméthylamine; elle est fort soluble dans l'eau.

Sa dissolution aqueuse dégage 12.9 calories, et sa combustion : 592 calories ; en outre, la dissolution de ses solutions concentrées dégage des quantités de chaleur comparables à celles qu'on obtient avec la potasse ou la soude, indice de la formation de certains hydrates de triméthylamine. La potasse la déplace de ses sels dissous, mais elle partage les acides avec l'ammoniaque. (Berthelot.)

Chauffée au rouge, dans un courant d'hydrogène, elle fournit une base liquide ; en même temps, il se dégage un carbure d'hydrogène, de l'ammoniaque et du cyanogène. (Romeny.)

Le produit liquide, qui ne peut être redistillé dans le vide, renferme un corps cristallisable qui possède les caractères de l'hexaméthylénamine. Quant à la base liquide, elle constitue la *méthylène-méthylamine*.

La triméthylamine jouit de la propriété de s'unir intégralement avec le sulfure de carbone.

Elle se comporte avec les dissolutions métalliques d'une manière généralement différente de celle de l'ammoniaque. Voici, d'après Vincent, un résumé de ses réactions :

Magnésium. — La triméthylamine donne, avec les sels de magnésium, dans des dissolutions neutres, un précipité blanc d'hydrate de magnésie, insoluble dans un excès de réactif. La liqueur est-elle assez acide pour former une quantité suffisante de sel de triméthylamine, on n'obtient pas de précipité; mais l'addition de phosphate de soude donne alors naissance à un précipité blanc, amorphe, qui devient peu à peu cristallin.

Glucinium. — Avec les sels de glucinium, précipité blanc, insoluble dans un excès de réactif.

Aluminium. — Avec les sels d'aluminium, précipité blanc, gélatineux, soluble dans un excès de réactif.

Zirconium. — Précipité blanc, insoluble dans un excès de réactif.

Cérium : sels de protoxyde. — Précipité blanc, insoluble dans un excès de réactif.

Sels céroso-cériques. — Précipité blanc rosé, insoluble dans un excès de triméthylamine.

Sels de protoxyde de fer. — Précipité blanc sale, insoluble dans un excès de réactif.

Sels de sesquioxyde. — Précipité brun de sesquioxyde, insoluble.

Chrome. — Avec les sels de sesquioxyde :

1° *Modification violette*, précipité vert bleuâtre, insoluble dans un excès de réactif;

2° *Modification verte*, précipité gris, également insoluble.

Manganèse. — Avec les sels de protoxyde, un précipité blanc, se colorant promptement à l'air. Lorsque la liqueur est acide ou lorsqu'on y ajoute un sel de triméthylamine, même en grand excès, il se manifeste un précipité insoluble dans un excès de réactif.

Cobalt. — Précipité bleu gris, insoluble dans un excès de réactif.

Nickel. — Précipité vert pomme, également insoluble.

Uranium. — Avec les sels de sesquioxyde, précipité jaune, insoluble dans un excès.

Zinc. — Précipité blanc, insoluble dans un excès. Même réaction avec les sels de cadmium.

Étain. — Avec les sels de protoxyde, précipité blanc, insoluble dans un

excès de réactif. Avec les sels de bioxyde, précipité blanc, soluble dans la triméthylamine.

Antimoine. — Les sesquioxydes fournissent un précipité blanc, insoluble; les sels de peroxyde donnent un précipité blanc, soluble dans un grand excès de réactif.

Bismuth. — Précipité blanc, insoluble dans un excès de réactif.

Plomb. — Avec l'acétate neutre, pas de précipité; avec les autres sels plombiques, précipité blanc, insoluble dans un excès.

Cuivre. — La triméthylamine précipite les sels de protoxyde en bleu clair et le précipité est insoluble dans un excès d'alcali.

Mercure. — Avec les sels au minimum, précipité noir insoluble; avec les sels au maximum, précipité jaune qui devient seulement très pâle en présence d'un excès de triméthylamine.

Argent. — Précipité gris foncé, soluble dans un grand excès. Le chlorure d'argent est complètement insoluble dans la triméthylamine.

Palladium. — Précipité brun, soluble dans un excès.

Or. — Avec le perchlorure d'or, un précipité jaune clair, soluble dans un excès de réactif.

Platine. — Le bichlorure donne un précipité jaune qui est un chlorure double, soluble dans une grande quantité d'eau, beaucoup plus dans l'eau bouillante et cristallisant par le refroidissement de la liqueur.

Lorsqu'on mélange une solution aqueuse et concentrée de triméthylamine avec de l'éther méthyliodhydrique, la masse s'échauffe et il se précipite de l'iodure de tétraméthylammonium. En présence de l'eau, ce sel est décomposé par l'oxyde d'argent et fournit l'hydrate de tétraméthylammonium.

La triméthylamine se combine avec les acides pour former des sels qui sont ordinairement cristallisés et très solubles dans l'eau. Les plus connus sont : l'azotate, le bromhydrate, le chlorhydrate, l'iodhydrate.

Préparation. — Pour préparer la triméthylamine on suit généralement le procédé Vincent ou celui de Petit.

Procédé Vincent. — Distiller en vase clos des vinasses de betteraves, amenées à une densité de 1.34. Les eaux ammoniacales sont neutralisées par l'acide sulfurique, puis évaporées pour en retirer du sulfate d'ammoniaque par cristallisation. Les eaux mères, traitées par la chaux, dégagent des vapeurs alcalines, qu'on recueille dans de l'acide chlorhydrique. On concentre le soluté jusqu'à ce qu'il bouille à 140° : il se dépose par le refroidissement du chlorhydrate d'ammoniaque, sel à peine soluble dans l'eau mère, très chargée de chlorhydrate de triméthylamine. Le liquide, évaporé jusqu'à 200°, laisse le sel solide dont on dégage l'alcali à la manière ordinaire.

Procédé Petit. — La saumure de harengs, mélangée à de la potasse, est soumise à la distillation. Les produits distillés sont reçus dans l'acide chlorhydrique. La solution de chlorhydrate est concentrée; elle laisse déposer d'abondants cristaux qu'on jette sur un filtre. Ils sont lavés avec une faible quantité d'alcool absolu. Les eaux mères sont évaporées de nouveau et donnent d'autres cristaux, qui sont lavés également avec de l'alcool absolu. Le chlorhydrate ainsi obtenu est décomposé par la potasse pour avoir la triméthylamine pure. La triméthylamine peut être préparée par voie de synthèse. F. Wurtz a indiqué le mode suivant : On transforme l'alcool méthylique en iodure de méthyle; l'éther ainsi obtenu, chauffé sous pression avec de l'ammoniaque, donne des cristaux d'iodure de tétraméthylammonium à peine solubles dans l'eau. On les lave pour enlever l'iodure d'ammonium. On les décompose ensuite par la chaux et on recueille dans l'eau les gaz qui se dégagent. Pour avoir le chlorhydrate employé en thérapeutique, on sature par l'acide chlorhydrique, puis on évapore.

Action physiologique. — D'après M. Bucquoy, la triméthylamine ferait tomber la température et le pouls, mieux que le sulfate de quinine. Mamias, de Venise, la regarde sous ce double rapport comme supérieure à la digitale elle-même. Ces précieuses qualités n'ont pas apparu à un si haut degré aux yeux de la plupart des autres observateurs. M. Laborde, chez le cobaye et chez le chien, n'a pas trouvé d'action marquée sur le cœur; de très hautes doses produiraient seules la dépression cardiaque, effet bien différent de celui de la digitale. Enfin, elle produit des vomissements, du catarrhe et même des ulcérations de l'estomac et du duodénum. A petite dose, elle excite la fonction excito-motrice de la moelle, accélère la respiration et les battements du cœur; au lieu d'amener la tétanisation comme le chlorhydrate d'ammoniaque, elle ne produit que le tremblement musculaire. En somme, M. Laborde regarde cette substance comme un excitant fonctionnel général et non comme un antipyrétique. Elle agit dans le même sens que la plupart des composés ammoniacaux. Petit, de son côté, croit qu'elle n'agit qu'à la façon de l'ammoniaque même; M. Mialhe serait tenté de rapprocher son action de celle de l'acétate d'ammoniaque déjà conseillé dans le rhumatisme par Golding-Bird. Le Pelletier a, de son côté, constaté une première période d'excitabilité musculaire et de tétanisation vasculaire; une seconde période de collapsus caractérisée par des phénomènes inverses. La triméthylamine est donc un excitant diffusible comme l'ammoniaque.

Dujardin-Beaumetz, qui a fait de nombreuses expériences avec le chlorhydrate de triméthylamine, s'exprime comme suit au sujet de cette substance :

« Chez l'homme sain, ce sel a une action dépressive sur le pouls et la température. Après avoir pris 50 centigrammes de chlorhydrate de triméthylamine, notre pouls, dit-il, qui était à 78 et notre température axillaire à + 37°4, avant l'expérience, sont descendus une demi-heure après, le pouls à 76 et la température à + 37°2, puis successivement de demi-heure en demi-heure, et cela pendant une heure, nous avons observé les chiffres suivants : pouls, 74 ; température axillaire, + 37° ; pouls, 72 ; température, + 36°8. Sur une autre personne, en administrant 50 centigrammes de chlorhydrate de triméthylamine, le pouls, qui était à 88 et la température axillaire à + 37°, n'était plus, deux heures après, qu'à 76 et la température qu'à 36°.

« Chez les animaux, l'expérimentation du chlorhydrate de triméthylamine est rendue difficile par l'action caustique de ce sel qui détermine, soit du côté des muqueuses, soit du côté de la peau, des désordres graves qui modifient les effets physiologiques observés.

« Nous avons administré chez les lapins, en injections sous-cutanées, jusqu'à 5 grammes de chlorhydrate de triméthylamine sans produire d'effets toxiques; et lorsque la mort survenait, elle était toujours due aux désordres graves qui se produisent dans le tissu cellulaire à la suite de l'action caustique de ce chlorhydrate ; on observe un abaissement de température qui varie de 1° au maximum, et il faut se demander si la gangrène de la peau ne peut pas modifier ce résultat.

« Jamais nous n'avons observé ces phénomènes nerveux convulsifs, si bien décrits par Behier et Liouville, après l'injection sous la peau de certains sels ammoniacaux, tels que le carbonate d'ammoniaque. Chez les lapins auxquels on administre 1 à 2 grammes de chlorhydrate de triméthylamine, on observe de la stupeur et un certain degré d'angoisse respiratoire, mais qui doivent être attribués non pas à l'action toxique du médicament, mais à la douleur produite par la brûlure plus ou moins étendue que déterminent les solutions concentrées de ce sel.

« L'action du chlorhydrate de triméthylamine comme diurétique et comme sudorifique est beaucoup moins certaine, et ce corps nous paraît agir complètement à la façon des sels ammoniacaux. »

En résumé, pour le Dr Dujardin-Beaumetz, la triméthylamine abaisse le pouls, la température et le chiffre de l'urée sécrétée en vingt-quatre heures.

Effets thérapeutiques. — La triméthylamine impure, sous le nom de propylamine, a été, comme on l'a vu plus haut, préconisée par A. Wenarius dans le traitement du rhumatisme. La même substance a été vantée par Fonsagrives contre l'épilepsie ; par Guibert, contre le rhumatisme, l'asthme, le muguet ;

par Dalemisensco, contre la bronchite, les hémorroïdes, les maladies du foie, de la rate, la scrofule et le rachitisme. Les résultats obtenus avec un produit complexe ont engagé Dujardin-Beaumetz à tenter des essais avec un produit parfaitement pur dans le traitement du rhumatisme. Il a publié sept observations. Nous nous dispensons d'en donner les détails, nous bornant, d'après les termes mêmes de l'auteur, à en relater un résumé qui suffira pour en donner une idée.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un rhumatisme subaigu chez un homme de quarante-neuf ans, lequel, depuis cinq mois, résistait à toute espèce de traitement : purgatifs et sulfate de quinine à l'intérieur, vésicatoires et teinture d'iode extérieurement. Dès le surlendemain de la première dose, une amélioration notable s'était produite, et un mois après, le malade, qui au moment de son entrée à l'hôpital se trouvait obligé de rester immobile dans son lit et était en quelque sorte infirme, sortait assez complètement guéri pour pouvoir reprendre ses fonctions.

La deuxième observation se rapporte à un jeune homme de vingt-neuf ans, affecté d'un véritable rhumatisme articulaire aigu, à sa troisième attaque, les précédentes ayant duré quatre à cinq semaines. Le lendemain de l'administration de 20 gouttes, l'amélioration était telle que le malade n'éprouvait que quelques douleurs; quatre jours après, il était complètement guéri de son rhumatisme articulaire aigu.

Dans le troisième fait, c'est une première atteinte de rhumatisme chez un garçon boucher, âgé de vingt-quatre ans, toujours bien portant jusque-là. Trois jours après le début, le traitement est commencé par 1 gramme de triméthylamine. Au bout de dix jours, la guérison était complète.

Dans le quatrième cas, il s'agit d'un homme de quarante ans, qui en était à sa troisième attaque de rhumatisme articulaire aigu. Après dix-huit jours de traitement, il était entièrement guéri.

Le malade qui est le sujet de la cinquième observation, est un jeune homme de vingt-deux ans, forgeron de son état, atteint, depuis quinze jours et pour la cinquième fois, de rhumatisme articulaire aigu. A son entrée à l'hôpital, on lui fit prendre 1 gramme de triméthylamine; il était guéri après six jours de traitement.

Dans les deux dernières observations, la guérison a été obtenue en huit et dix jours.

Avant d'administrer la triméthylamine, Dujardin-Beaumetz avait soin de bien constater la nature du rhumatisme et, pendant un jour ou deux, de soumettre le malade à une observation rigoureuse.

Dans tous les cas ci-dessus, l'amélioration est survenue avec rapidité. Par-

fois, les malades éprouvent, au bout de douze heures, un grand soulagement; les douleurs deviennent moins vives, les mouvements sont mieux supportés.

Ainsi donc, d'après Dujardin-Beaumetz, les premiers résultats du traitement du rhumatisme articulaire par la triméthylamine sont d'abord diminution de la douleur, puis diminution dans les phénomènes congestifs articulaires.

La maladie paraît s'éteindre sur place. Quelquefois, on voit des tendances à de nouvelles poussées, mais elles sont très légères, et, si l'on a soin de continuer le médicament, elles disparaissent complètement.

Les phénomènes fébriles diminuent en même temps que les phénomènes articulaires.

Les sueurs paraissent légèrement augmentées. L'appétit revient rapidement. La guérison est complète, du moins quant à l'attaque, dans un laps de temps qui varie de quatre à dix jours. Dans les cas, et c'est le plus grand nombre, où les malades ont pu être suivis après la guérison, on n'a pas vu se produire de rechutes. Aucune complication n'a été observée du côté du cerveau.

Depuis la publication de ces résultats, Dujardin-Beaumetz a eu occasion de traiter par la triméthylamine de nombreux malades, et toujours il a retiré de ce médicament les meilleurs effets. Aussi lui reconnaît-il une action des plus favorables dans la cure du rhumatisme articulaire aigu. Après Dujardin-Beaumetz, un grand nombre de praticiens, parmi eux Marty, Bouchard, ont employé cet agent avec beaucoup de succès.

Doses, formules. — La triméthylamine s'emploie à la dose de 50 centigrammes à 1 gramme. Lorsqu'on dépasse cette dose, il survient un peu d'ardeur dans l'arrière-gorge et une chaleur assez vive du côté de l'estomac.

Pilules.

Chlorhydrate de triméthylamine	$2^{gr}50$.
Poudre de guimauve et sirop	Q. s.

Pour 100 pilules que l'on recouvrira de baume de tolu, selon le procédé Blancard. Ces pilules attirent fortement l'humidité de l'air.

Chaque pilule renferme 25 milligrammes de sel.

Potion.

Solution de triméthylamine au 1/10 .	5 grammes.
Potion gomme	150 —

Cette potion contient 50 centigrammes de triméthylamine.

Potion.

Triméthylamine	1	gramme.
Eau de tilleul	120	grammes.
Sirop de menthe	20	—

1 cuillerée à bouche toutes les deux heures.

Sirop.

Chlorhydrate de triméthylamine . .	10	grammes.
Teinture de zestes d'oranges . . .	20	—
Sirop simple	970	—

Ce sirop, qui est agréable au goût, contient 20 centigrammes de sel par cuillerée à bouche de 20 grammes, et 5 centigrammes par cuillerée à café de 5 grammes.

Soluté.

Chlorhydrate de triméthylamine . .	5	grammes.
Eau distillée	195	—

Chaque cuillerée contient 50 centigrammes de sel.

TROPÉINES.

La tropéine, dont il est question plus loin, et l'acide tropique se combinent sous l'influence de l'acide chlorhydrique étendu pour former l'atropine. Cette substance s'unit d'une manière analogue à d'autres acides et forme une série de composés auxquels on a donné le nom de tropéines. On connaît plusieurs tropéines, mais la préparation de ces corps n'est pas toujours également facile. Toutes les tropéines obtenues jusqu'ici sont des corps bien cristallisés. Ce sont des bases fortes formant des sels parfaitement définis.

Quelques-unes des tropéines ont été étudiées au point de vue de leur action physiologique et en particulier de celle qu'elles exercent sur les yeux. La salicyltropéine ne dilate pas la pupille, l'oxybenzoyltropéine possède une action mydriatique.

Nous avons parlé plus haut, sous le nom d'homatropine, de l'oxytoluyltropéine. Nous n'y reviendrons pas dans le résumé, que nous donnons ci-dessous, des tropéines les mieux connues et les plus importantes :

Atropyltropéine. — C'est un corps huileux qu'on obtient en faisant réagir la tropéine sur l'acide atropique, en présence de l'acide chlorhydrique. Son chloraurate, d'abord huileux, cristallise bientôt.

Benzoyltropéine. — Elle est en cristaux plats et brillants, fusibles à 58°.

Les cristaux, formés dans l'éther anhydre, fondent à 41-42°, sont volatils avec décomposition partielle et sublimation de benzoyltropéine anhydre.

Les sels qu'elle forme avec les acides cristallisent ordinairement bien.

Le *chloroplatinate* est en cristaux orangés, très peu solubles dans l'eau.

Cinnamyltropéine. — Elle cristallise en lamelles fusibles à 70° ; elle est assez soluble dans l'alcool et le chloroforme, mais se dissout difficilement dans l'eau. Elle est toxique et complètement dépourvue d'action mydriatique.

Phénylacétyltropéine. — C'est une substance huileuse qui se forme lorsqu'on chauffe longtemps au bain-marie du phénylacétate de tropine avec de l'acide chlorhydrique très dilué.

Phtalyltropéine. — Elle se présente sous forme de cristaux allongés, brillants, fusibles à 70°, presque insolubles dans l'eau et solubles dans l'alcool.

Salicyltropéine ou *Orthoxybenzoyltropéine.*—Elle revêt l'aspect de cristaux plats brillants, fusibles à 57-60°, difficilement solubles dans l'eau et très solubles dans l'alcool.

Cette base est moins toxique que l'atropine.

Le *chlorhydrate* cristallise en prismes ou en cristaux plats, difficilement solubles dans l'eau.

Le *chloroplatinate* est en aiguilles microscopiques, à peine solubles même dans l'eau bouillante.

Pour l'obtenir, on chauffe à 100° du salicylate de tropine et de l'acide chlorhydrique étendu.

Métaoxybenzoyltropéine. — On remplace dans la préparation l'acide salicylique par l'acide métaoxybenzoïque.

Cristaux plats et fins, fusibles à 226°, à peine solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et l'éther.

Le *sulfate neutre* $(C^{30}H^{19}AzO^{6})^{2}H^{2}S^{2}O^{8}+4H^{2}O^{2}$ est difficilement cristallisable. Ce sel est soluble dans l'alcool.

Paraoxybenzoyltropéine. — Cristaux rhombiques, fusibles à 227°, solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau.

Le *chloroplatinate* est en cristaux orangés, peu solubles dans l'eau froide.

L'*azotate* cristallise en aiguilles légèrement solubles dans l'eau froide, et solubles dans l'alcool.

TROPIDINE.

La tropidine a été obtenue par Ladenburg ; c'est la tropine $C^{8}H^{15}AzO$ moins de l'eau. Elle constitue un liquide huileux, sentant la conicine. Elle bout à 162°. Sa densité est représentée par 0.9665 à 0°. Elle est facilement soluble dans l'eau froide et bien moins soluble dans l'eau chaude. Quand on verse

cette base dans le double de son volume d'eau, elle disparaît sans produire de trouble, mais une plus forte quantité d'eau la précipite de cette solution. Le brome a une très grande action sur la tropidine. Lorsqu'on traite le bromhydrate de cette base par du brome à 180° en vase clos, il se forme une matière épaisse qui, distillée avec de la vapeur d'eau, laisse passer du bromure d'éthylène et une matière cristalline qui est de la dibromométhylpyridine, fusible à 108°. Dans une action plus avancée du brome sur la tropidine, on obtient encore du bromure d'éthylène et une dibromopyridine.

La tropidine, chauffée en tubes à 100° avec de l'éther éthyliodhydrique, donne de l'iodure d'éthyltropidine.

Lorsqu'on fait agir l'iodure de méthyle sur la tropidine en solution alcoolique, on obtient l'iodométhylate de tropidine. Ce corps est décomposé par l'oxyde d'argent et la liqueur obtenue est distillée.

Il passe d'abord de l'eau, puis un mélange d'eau et de méthyltropidine.

Au liquide distillé on ajoute de la potasse : la méthyltropidine surnage sous forme d'huile. On la reprend par l'éther, on dessèche la dissolution éthérée sur la potasse, on évapore l'éther avec précaution, les vapeurs d'éther pouvant entraîner la base. Il reste un liquide sirupeux, incolore, doué d'une odeur de tropilène.

La méthyltropidine est très instable; par distillation, même dans le vide, elle se décompose. Distillée avec la potasse, elle donne de la diméthylamine et du tropilène.

Cette base donne des sels bien définis.

Le *picrate*, obtenu en additionnant une solution aqueuse de chlorhydrate d'acide picrique également dissous dans l'eau, est un précipité jaune floconneux. Peu soluble dans l'eau froide, il se dissout dans l'eau bouillante qui, par le refroidissement, le laisse déposer en belles lamelles jaune d'or.

La tropidine forme différents sels avec les acides. Les principaux sont :

Le *chlorhydrate*, qui est très soluble et incristallisable. Il est utilisé pour préparer les autres sels de tropidine;

Le *chloroplatinate*, qu'on prépare en ajoutant à une solution concentrée de chlorhydrate de tropidine du chlorure platinique ; le chloroplatinate se dépose alors cristallisé en prismes. Les cristaux sont tantôt orthorhombiques, tantôt clinorhombiques ;

Le *chloraurate* qui se dépose en cristaux par le refroidissement d'une solution concentrée à chaud ;

Le *picrate*, qui se présente sous forme de sel cristallin. Il est assez soluble dans l'eau bouillante qui, par refroidissement, le laisse déposer en aiguilles brillantes.

Préparation. — Deux procédés sont généralement employés.

Premier procédé. — On chauffe en vase clos à 180° de la tropidine avec de l'acide chlorhydrique fumant et de l'acide acétique. Les rendements sont faibles ; mais la tropidine résultant elle-même du dédoublement de l'atropine, on peut préparer directement la tropidine en chauffant à 180° de l'atropine avec de l'acide acétique cristallisable, additionné d'acide chlorhydrique fumant.

Le produit de la réaction, sursaturé par un alcali, est extrait avec de l'éther qu'on chasse ensuite par distillation. La matière huileuse restante, séchée sur de la potasse caustique fondue, constitue la tropidine pure.

Deuxième procédé. — On prépare encore la tropidine en chauffant à 220°, pendant plusieurs heures, de la tropine avec son poids d'acide sulfurique qu'on additionne de 3 volumes d'eau. La réaction qui se fait est fort complexe; parmi les produits on trouve du charbon, de l'acide sulfureux, de l'acide formique, mais on met facilement la tropidine en liberté en sursaturant par un alcali et en distillant avec la vapeur d'eau.

TROPIGÉNINE.

En oxydant la tropine par une solution alcaline de permanganate de potasse prise en quantité non excédante, on obtient la tropigénine, qui a pour formule $C^7H^{13}AzO$.

Propriétés chimiques et physiques. — La tropigénine cristallise en aiguilles sublimables à 161°.

Elle est facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, et moins soluble dans l'éther.

Elle attire vivement l'acide carbonique.

L'iodure de méthyle, qui réagit énergiquement sur la tropine pour donner de l'iodure de méthyltropine, ne peut attaquer la tropigénine qu'en solution alcoolique chaude. Il se forme, à la longue, des cubes d'iodhydrate de tropine.

Lorsqu'on décompose le chlorhydrate de tropigénine par le nitrate d'argent, on obtient, en évaporant, la nitrosotropigénine, qui est précipitée par l'éther de sa solution alcoolique sous forme d'une poudre constituée par des aiguilles microscopiques.

Les principaux sels formés par la tropigénine en se combinant aux acides, sont :

Le *chlorhydrate*, qui forme avec le nitrate d'argent un composé nitrosé;

Le *chloroplatinate*, qui est en tables jaune foncé très facilement solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool ;

Le *chloraurate*, qui se présente sous forme de cristaux plats ou grenus jaune d'or, difficilement solubles dans l'eau froide, facilement solubles dans l'alcool.

Préparation. — Le meilleur mode opératoire est le suivant :

On dissout 20 grammes de tropine et 10 grammes de potasse dans 1 litre d'eau ; on ajoute à froid une dissolution de 40 à 45 grammes de permanganate de potasse dans 3 litres d'eau, et on laisse digérer jusqu'à décoloration. On filtre, on lave, on acidifie par l'acide chlorhydrique, et on évapore à siccité au bain-marie ; on reprend par l'alcool, qui ne dissout point le chlorure de potassium ; on évapore à siccité ; on reprend encore par l'alcool ; on dissout dans l'eau, on additionne la liqueur de perchlorure de platine, on précipite par l'alcool, on redissout le précipité dans l'eau, on ajoute de l'alcool, et on recommence la même opération jusqu'à ce qu'on ait un sel d'un jaune pur.

On le fait enfin cristalliser dans l'eau.

Le chloroplatinate est décomposé par l'hydrogène sulfuré, et le chlorhydrate, traité par l'oxyde d'argent, fournit la tropigénine en solution.

On évapore dans le vide et on sublime le résidu de tropigénine. On obtient ainsi des aiguilles incolores fusibles à 161°.

TROPINE.

Propriétés chimiques et physiques. — La tropine revêt la forme de cristaux tabulaires, fusibles à 61-62°.

La tropine est très hygroscopique, très facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool ordinaire. L'évaporation de sa solution aqueuse l'abandonne sous forme d'un corps huileux. Chauffée au rouge avec la chaux sodée ou l'hydrate de baryte, elle donne de la méthylamine, de l'hydrogène, un peu de triméthylamine, du valérylène et des hydrogènes carbonés.

Le permanganate de potasse en solution alcaline donne une oxydation de la tropigénine ; mais le permanganate étant employé en grand excès, on obtient de l'ammoniaque, de l'acide oxalique et de l'acide carbonique.

Chauffée à 180° avec de l'acide chlorhydrique fumant, elle se transforme en tropidine.

Chauffée avec de l'acide iodhydrique fumant et du phosphore, elle donne, à 140°, de l'iodure d'hydrotropidine et, à 150°, uniquement de la tropidine.

Lorsqu'on chauffe au bain-marie 2 grammes de tropine avec 12 grammes d'acide azotique de densité = 1.25 on obtient la nitrotropine, qui cristallise par évaporation dans l'éther. Cette substance est soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine ; chauffée à l'ébullition avec la potasse,

elle est décomposée, il y a formation d'azotate de potasse ; elle forme avec les acides des sels cristallisés.

L'acide chromique, en agissant sur la tropine, donne l'acide tropinique qui est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et dans l'éther, et qu'on obtient de la manière suivante :

On dissout 20 grammes de tropine dans 50 à 100 c. c. d'eau et on ajoute une dissolution de 75 grammes acide sulfurique et 50 grammes acide chromique dans 1 litre d'eau. On fait bouillir deux heures au réfrigérant ascendant.

On réduit l'acide chromique en excès par un courant de gaz sulfureux, on chasse par la chaleur l'excès d'acide sulfureux et on précipite à chaud par l'ammoniaque. On filtre, on lave, on évapore à siccité et on épuise le résidu par l'alcool. On transforme le sel de l'acide organique en sel de baryte, et on le décompose par l'acide sulfurique ajouté en quantité strictement équivalente. On évapore la dissolution d'acide tropinique et on l'additionne de deux fois son volume d'alcool. Par le refroidissement, l'acide tropinique cristallise en petites aiguilles jaunâtres, qu'on purifie par recristallisation dans un mélange d'eau et d'alcool.

La tropine et l'iodure de méthyle s'unissent pour donner de gros cristaux, d'aspect cubique, constituant un iodométhylate qu'on transforme par l'oxyde d'argent en hydrate. Ce dernier, par la distillation sèche, donne la méthyltropine qui est inodore, soluble dans l'eau et bouillant à 243°.

On a indiqué trois méthyltropines différentes.

La méthyltropine α, qu'on obtient en décomposant par distillation l'iodure de méthyltropine; la méthyltropine β, qu'on forme en agitant du tropilène avec une solution aqueuse de méthylamine; la méthyltropine γ, qu'on recueille en petite quantité quand on distille la diméthyltropine.

Les propriétés de ces corps sont les suivantes :

L'iodure de la variété α est obtenu cristallisé par évaporation lente de sa solution dans l'alcool aqueux. Il n'est pas altéré quand on le chauffe à 100°, en présence de gaz de marais et d'éther méthyliodhydrique ; son chloroplatinate est un précipité jaune, cristallin : il cristallise dans l'eau bouillante en prismes jaune orangé.

L'hydrate d'oxyde de la base, en atom. $C^8H^{15}AzO,CH^3(OH)$, donne par distillation de la méthyltropine $C^8H^{14}(CH^3)AzO$, liquide épais, bouillant sans décomposition à 243°, doué d'une odeur étourdissante. Il est très soluble dans l'eau.

Chauffé avec de l'acide chlorhydrique, il donne de l'éther méthylchlorhydrique.

La variété β est liquide, bout avec décomposition (?) partielle à 198-205°.

Chauffée avec de l'acide chlorhydrique à température élevée, elle donne du tropilène et de la diméthylamine.

Le chloroplatinate est difficilement cristallisable; le chloraurate, d'abord huileux, finit par cristalliser.

La variété γ est difficilement soluble dans l'eau ; il en est de même de son chloroplatinate.

En chauffant de la tropine et de l'éther éthyliodhydrique, on obtient un iodhydrate qu'on décompose par l'oxyde d'argent pour isoler l'éthyltropine, base énergique brun foncé, amorphe et attirant l'acide carbonique de l'air, insoluble dans l'éther, mais se dissolvant dans l'alcool absolu.

Les sels de tropine cristallisent bien.

Le *chloroplatinate* est en prismes momocliniques rouge orangé, fusibles en se décomposant à 198-200°.

Le *chloraurate* est en cristaux plats, jaunes, fusibles à 210-212°.

Le *picrate* est un précipité jaune, cristallisable dans l'eau bouillante.

Préparation. — On traite la tropine par la baryte. On se débarrasse de cette base par l'acide carbonique, et on décompose l'atropate de tropine par l'acide chlorhydrique. La solution acide est agitée avec de l'éther, évaporée et traitée par l'oxyde d'argent. On fait passer finalement de l'hydrogène sulfuré pour se débarrasser de tout l'argent. On fait cristalliser dans l'alcool absolu.

TYROSINE.

Liebig a découvert la tyrosine en 1846 en fondant la caséine avec de la potasse. Warenne de la Rue l'a trouvée toute formée dans la cochenille. Ropp l'a obtenue en traitant par l'acide sulfurique étendu et bouillant, la caséine, la fibrine, l'albumine. Elle se forme par l'action de la potasse sur les cheveux, les plumes, les épines de hérisson, etc., par l'action de l'acide sulfurique sur la corne, par l'action de la baryte sur les matières albuminoïdes. Elle se trouve dans l'extrait obtenu par la digestion de la levure; elle se produit à côté de la leucine dans la putréfaction du sang défibriné. On la rencontre, accompagnée de la même substance dans la rate, le pancréas, le foie, l'urine, les écailles de la pellagre. Elle existe en petite quantité dans les graines germées des cucurbitacées; on la trouve également dans les mélasses de betteraves.

Propriétés chimiques et physiques. — La tyrosine cristallise en aiguilles soyeuses, groupées en étoiles; elle se dissout dans 150 parties d'eau bouillante et dans 1,900 parties d'eau à 16°. Elle est levogyre. Soumise à

l'action de la chaleur, elle brunit et se détruit en donnant une huile présentant l'odeur du phénol; mais lorsqu'on la chauffe en petites quantités à une température de 270°, elle fournit de l'acide carbonique et un sublimé blanc.

Par fusion avec la potasse et la soude, elle fournit de l'acide paroxybenzoïque sans acide salicylique. Chauffée en solution méthylique avec l'iodure de méthyle et un excès de potasse, elle fournit un sel qui se dédouble, par l'action ultérieure de la potasse, en triméthylamine et en méthylparacoumarate de potassium.

La solution aqueuse de la tyrosine n'est précipitée ni par l'acétate neutre ni par le sous-acétate de plomb; mais avec le sous-acétate de plomb ammoniacal elle donne un précipité de tyrosine plombique.

La solution de tyrosine portée à l'ébullition avec une solution d'azotate mercurique précipite des flocons rouges, en même temps que la liqueur se colore en rose intense. La réaction est tellement sensible qu'on l'observe avec une solution faite à froid étendue de plusieurs fois son volume d'eau.

Une solution mercurique obtenue avec de l'acide azotique pur et un excès d'oxyde de mercure donne, avec une solution bouillante de tyrosine, un volumineux précipité d'un blanc jaunâtre qui ne change pas par l'ébullition du liquide. Mais si on ajoute une goutte d'acide azotique fumant ou d'une solution d'azotite de potasse additionnée d'acide azotique, la coloration rouge cerise apparaît. La matière rouge ainsi obtenue a été désignée par Stœdeler sous le nom d'érythrosine qui présente avec l'hématine une certaine analogie.

Lorsqu'on mouille la tyrosine dans une capsule de porcelaine avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré et qu'on chauffe légèrement, la tyrosine se dissout : on ajoute un peu d'eau, puis un lait de carbonate de baryum, jusqu'à disparition de la réaction acide, ensuite on fait bouillir et l'on filtre; en ajoutant au liquide du perchlorure de fer en solution étendue, on observe une belle coloration violette.

Si l'on traite la tyrosine en suspension dans l'eau par un courant de chlore ou par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique, et si l'on distille le mélange, il passe avec la vapeur d'eau de l'acétone chlorée, et le résidu est une masse résineuse qu'une action ultérieure du chlorate de potassium et de l'acide chlorhydrique convertit en quinone perchlorée.

Par l'action de la vapeur de brome sur la tyrosine sèche, il se forme du bromhydrate de dibromotyrosine, pendant qu'il se dégage de l'acide bromhydrique. Cette combinaison, soluble dans l'eau froide, est détruite par l'ébullition de sa solution; il se sépare de l'acide bromhydrique et il se dépose de la dibromotyrosine qui cristallise en aiguilles blanches et brillantes ou en larges tables transparentes appartenant au système orthorhombique. La

dibromotyrosine est colorée en rouge orange par l'acide azotique qui la transforme en dinitrotyrosine. Quand on délaye de la tyrosine dans l'eau et qu'on y ajoute de l'acide azotique goutte à goutte, elle se dissout et la liqueur se colore bientôt en jaune. On cesse alors l'addition de l'acide azotique. Au bout de quelques heures, il se dépose une poudre cristalline jaune d'azotate de nitrotyrosine; on le dissout pour en retirer la nitrotyrosine dans l'ammoniaque étendue et on y ajoute de l'azotate d'argent; il se forme un précipité de nitrotyrosine argentique qui fournit la nitrotyrosine par l'action de l'hydrogène sulfuré. Les cristaux de nitrotyrosine sont formés d'aiguilles réunies en étoiles.

On obtient la dinitrotyrosine en chauffant doucement l'azotate de nitrotyrosine avec parties égales d'eau et d'acide azotique d'une densité de 1.3. Cette substance cristallise en lamelles d'un jaune citron.

La nitrotyrosine, traitée par l'étain et l'acide chlorhydrique étendu, fournit l'amidotyrosine, qui a l'aspect d'une poudre cristalline.

L'action de l'acide sulfurique concentré sur la tyrosine donne naissance à l'acide tyrosisulfureux.

La tyrosine en solution alcaline est décomposée par le permanganate de potassium avec formation d'acide oxalique et d'une substance brune. Oxydée par le bichromate de potassium et l'acide sulfurique, elle donne de l'acide cyanhydrique, de l'hydrure de benzoyle, de l'acide benzoïque, de l'acide acétique et de l'acide formique.

La tyrosine, comme les acides amidés, se combine également aux acides et aux bases.

Les sels les mieux connus de tyrosine sont l'azotate, le chlorhydrate, le chloroplatinate et le sulfate.

Azotate. — Lorsqu'on ajoute à de la tyrosine en suspension dans l'eau de l'acide azotique par petites portions, elle ne se colore pas, même si l'on chauffe, si l'on a la précaution de ne pas employer un excès d'acide. Après avoir séparé par cristallisation l'excès de tyrosine, on obtient une solution qui se décompose partiellement en se colorant en rouge et qui abandonne de petits cristaux circulaires, constituant probablement l'azotate.

Chlorhydrate. — On sursature avec la tyrosine de l'acide chlorhydrique étendu et on laisse la liqueur déposer la tyrosine non combinée. La liqueur filtrée n'est troublée ni par l'alcool, ni par l'éther; à l'évaporation, elle abandonne de l'acide chlorhydrique et des cristaux de chlorhydrate de tyrosine. Ce sel est très acide; l'eau le décompose. On peut l'obtenir en abondance en dissolvant de la tyrosine dans l'acide chlorhydrique concentré; il se dépose ensuite à l'état cristallin.

Chloroplatinate. — En mélangeant du chlorhydrate de tyrosine en poudre avec une solution acide de chlorure de platine chauffée à 40°, on obtient une dissolution qui, abandonnée dans le vide pendant plusieurs mois, fournit de petits cristaux d'un chloroplatinate très déliquescent et très soluble dans l'alcool absolu.

Sulfate. — Il se présente sous l'aspect de fines aiguilles solubles dans l'eau. La solution aqueuse se décompose très promptement avec dépôt de tyrosine.

Préparation. — Il existe plusieurs procédés pour préparer la tyrosine.

On suit généralement celui de Stœdeler, que nous donnons ci-dessous :

De l'acide sulfurique étendu (1 volume d'acide pour 45 volumes d'eau) est porté presque à l'ébullition dans une chaudière de cuivre; on ajoute de la corne en copeaux (1 partie de corne pour 2 parties d'acide), et le mélange est maintenu en ébullition pendant seize heures, durant lesquelles on renouvelle l'eau évaporée. On peut opérer sur 3 kilogrammes de corne à la fois. La réaction terminée, on étend la liqueur du double de son volume d'eau, et on la rend alcaline au moyen d'un lait de chaux. On filtre, on exprime le résidu et on le lave à l'eau bouillante. Les liqueurs filtrées laissent déposer du protoxyde de cuivre (provenant de la chaudière), ou bien du sulfure de cuivre si l'on fait bouillir la solution; on évapore aux deux tiers du volume occupé par l'acide sulfurique primitivement employé; on neutralise ensuite par l'acide sulfurique et on laisse reposer pendant douze heures. On recueille alors un abondant dépôt formé de tyrosine, de sulfate de calcium et de sulfure de cuivre.

Les eaux mères concentrées donnent une nouvelle portion de tyrosine mélangée de leucine. On enlève cette dernière au moyen de l'eau froide. Quant au premier dépôt de tyrosine impure, on le broie avec une lessive étendue de soude caustique, puis on chauffe et l'on filtre. On traite une seconde fois le résidu de la même manière; on le lave à l'eau et on réunit les liquides; on précipite la chaux dissoute par le carbonate de sodium, on filtre, on sature à peu près par l'acide sulfurique, puis on sursature par l'acide acétique. La tyrosine se sépare immédiatement de telle sorte que la liqueur se prend en masse.

Après douze heures, on exprime la tyrosine, on la lave à l'eau froide et on la dissout dans l'ammoniaque concentrée. Elle cristallise par évaporation de l'ammoniaque. Ainsi obtenue, elle retient, comme la leucine, une petite quantité d'un produit sulfuré qu'on élimine en ajoutant à sa solution froide du sous-acétate de plomb, séparant le précipité par le filtre et précipitant dans la liqueur filtrée l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré. Il ne reste qu'à évaporer.

Ce procédé fournit pour 100 parties de corne 1 partie de tyrosine.

ULEXINE.

L'ulexine est retirée des graines d'ajonc (*Ulex europæus*); elle a été notée par W. Gerrard.

Propriétés chimiques et physiques. — L'ulexine est en cristaux incolores, inodores, de saveur amère et un peu âcre; elle est aisément soluble dans l'eau, qu'elle rend fortement alcaline. Elle est soluble dans le chloroforme et assez bien dans l'alcool amylique. Chauffée, elle entre en fusion, se colore et se décompose en donnant des vapeurs qui brûlent avec une flamme jaune; elle ne laisse pas de résidu. Si l'on en place une parcelle sur un verre avec de l'acide azotique, chlorhydrique, sulfurique, oxalique ou bromhydrique, on obtient, en quelques heures, des sels cristallins qui paraissent très solubles dans l'eau. Leurs solutions concentrées sont très précipitables par la solution de potasse caustique ou de soude caustique, mais non précipitables par l'ammoniaque.

Les solutions à 10 p. c. de carbonate de potassium, de sodium, d'ammonium ou d'iodure, de chromate de ferrocyanure de potassium ne précipitent pas les sels d'ulexine. Le permanganate de potassium est presque immédiatement réduit.

L'acide picrique donne un précipité jaune; l'acide chromique ne précipite pas.

Les acides sulfurique, azotique, chlorhydrique concentrés ne donnent pas de réactions.

La solution aqueuse de la base pure est précipitée en vert par le sulfate ferreux, en noir par l'azotate mercureux, en blanc par le bichlorure de mercure.

Le perchlorure de fer colore en rouge foncé l'ulexine et ses sels.

En combinant l'ulexine aux acides, on a obtenu à l'état cristallisé le bromhydrate, l'azotate, le chlorhydrate, le chloroplatinate, le sulfate.

L'*azotate* cristallise dans l'eau en larges prismes obliques qui atteignent une longueur de plus de 1 centimètre, solubles dans 10 parties d'eau et presque insolubles dans l'alcool.

Le *chlorhydrate* forme aussi des prismes plus solubles dans l'eau et dans l'alcool que ceux de l'azotate.

Le *chloroplatinate* a l'aspect de fins cristaux solubles dans l'eau chaude. On l'obtient en mélangeant le chlorhydrate d'ulexine et le chlorhydrate de platine.

Extraction. — Gerrard a suivi les deux procédés suivants :

Premier procédé. — On traite les graines d'ajonc, finement pulvérisées, par de l'alcool à 84 p. c., dans un percolateur soigneusement clos. Le liquide obtenu est évaporé. L'extrait qui reste est agité, à plusieurs reprises,

avec de l'eau distillée chaude. La solution aqueuse, réduite par l'évaporation, est refroidie, puis additionnée d'ammoniaque, enfin agitée à plusieurs reprises avec du chloroforme. La distillation du chloroforme laisse un résidu brun qui renferme la base. Pour purifier cette dernière, on la combine à l'acide chlorhydrique. Le sel obtenu est lavé à l'alcool. On traite par l'ammoniaque et le chloroforme pour avoir la base pure.

Deuxième procédé — Les graines d'ajonc sont épuisées par déplacement avec de l'alcool à 84 p. c. Le liquide recueilli est distillé. L'extrait est agité à chaud avec de l'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique. Il se sépare un mélange d'acides fluides que l'on neutralise avec du carbonate sodique. On filtre et l'on réduit le liquide. On laisse déposer la résine et l'on décante un liquide clair que l'on réduit encore par évaporation. Après le refroidissement, on ajoute de la soude caustique, puis on agite à trois reprises avec du chloroforme. La solution chloroformique est isolée et à son tour agitée avec de l'acide chlorhydrique dilué. On fait cristalliser le chlorhydrate, on le lave à l'alcool et on le décompose par la soude. On reprend par du chloroforme, qui laisse l'ulexine à l'état de pureté.

Action physiologique. — L'ulexine paralyse les grenouilles, en donnant lieu à des spasmes cloniques. Mise sur la langue, elle produit une sensation d'engourdissement plus faible que celle de la cocaïne.

USTILAGINE.

Rademacker et Fischer ont isolé cet alcaloïde. Il existe dans l'*Ustilago Maydis*.

Propriétés chimiques et physiques. — L'ustilagine est blanche, sa saveur est amère; elle se dissout dans l'alcool, l'éther et l'eau. Ses sels sont aussi solubles dans l'eau. Ils sont précipitables par l'iodure double de mercure et de potassium. Quand on traite l'ustilagine par l'acide sulfurique, elle se dissout, et la liqueur prend une coloration marron qui s'affaiblit, puis devient d'un vert intense. L'addition de perchlorure de fer fait apparaître une coloration jaune foncé.

L'ustilagine se combine avec les acides. Les sels qu'elle forme avec eux sont cristallisables.

L'acétate cristallise en longues et fines aiguilles.

Extraction. — On épuise par l'alcool dilué l'*Ustilago Maydis*, on laisse l'alcool s'évaporer spontanément, puis on ajoute au résidu un peu d'acide sulfurique. Ce mélange est placé dans un osmomètre, puis soumis à la dialyse; au bout de douze heures, la portion dialysée est filtrée et évaporée à siccité à basse température. Le résidu est lavé à l'alcool absolu, puis dissous dans l'eau

distillée. Cette solution aqueuse est additionnée d'un excès de potasse caustique agitée avec de l'éther, et l'éther décanté est abandonné à l'évaporation spontanée qui abandonne l'ustilagine.

VÉRATRALBINE.

La vératralbine existe, d'après Ch. Mitschell, dans l'ellébore blanc. Wright et Luff l'ont trouvée dans la même plante. C'est une matière amorphe qui n'a pas été étudiée.

VÉRATRINE.

On donne généralement à la vératrine la formule $C^{74}H^{53}AzO^{22}$. Cet alcaloïde a été découvert par Meissner, en 1818, dans les semences de cévadille. Pelletier et Caventou, en 1819, la trouvèrent dans la racine d'ellébore blanc. Elle a été étudiée par Merck, Couerbe, Henry, Langlois.

Propriétés chimiques et physiques. — La vératrine se présente sous l'état d'une poudre blanche ou blanc verdâtre d'une apparence résineuse, soyeuse, cristallisée au microscope. Par évaporation de sa solution alcoolique, elle revêt la forme de longs prismes rhombiques qui deviennent opaques et fragiles à l'air. La vératrine est sans odeur ; elle a un goût amer, âcre, produisant un sentiment de picotement et d'engourdissement sur la langue et déterminant de violents éternuements lorsqu'elle est introduite dans les narines.

Elle est insoluble dans l'eau froide; l'eau bouillante ne la dissout pas non plus, mais rend opaques ses cristaux. Elle est fort soluble dans l'alcool et dans l'éther; 100 parties de chloroforme en dissolvent 58 parties. Elle est sans action sur la lumière polarisée; elle fond à 205°. En la chauffant avec précaution et par petites quantités, on peut la sublimer en partie.

Les solutions acides ne sont précipitées que partiellement à froid par l'ammoniaque, et le précipité se dissout dans une grande quantité d'eau froide; mais la solution précipite par l'ébullition. Ce fait conduit à admettre qu'il existe deux variétés isomériques de la vératrine, l'une soluble, l'autre insoluble; les acides concentrés font passer à l'état insoluble la modification soluble.

Chauffée au bain-marie avec de l'eau de baryte, la vératrine se dédouble en acide angélique et en cévidine.

Soumise à la distillation sèche, elle donne de l'eau et une huile empyreumatique.

Traitée par la vapeur de brome, elle se colore en jaune verdâtre pâle. Le chlore colore en jaune les solutions très étendues de vératrine; il précipite en blanc les liqueurs concentrées.

Projetée dans l'acide sulfurique concentré, la vératrine s'agglomère et se dissout.

La solution est jaune et devient bientôt rougeâtre, rouge sang, rouge carmin et violette. A chaud, on obtient plus rapidement des colorations jaune, orange et rouge carmin.

Mise en contact avec le réactif d'Erdmann, elle donne une coloration jaune, puis rouge brique. En ajoutant 2 à 3 gouttes d'eau, la coloration passe au rouge sang, puis définitivement au rouge cerise. Si on additionne de quelques fragments de bioxyde de manganèse la liqueur rouge produite par l'acide sulfurique, on obtient au bout d'une heure une solution cerise sale qui, étendue de quatre volumes d'eau sans que la température s'élève sensiblement et neutralisée par l'ammoniaque, passe au brun clair. Un excès d'ammoniaque donne un précipité brun verdâtre.

L'acide azotique ne colore que très faiblement la vératrine; il se produit un corps nitré jaune explosif.

L'acide chlorhydrique concentré la dissout à froid sans coloration; à chaud, il se développe une belle couleur violette qui passe au rouge foncé par l'ébullition.

En versant de l'acide phosphorique contenant du perchlorure d'antimoine dans une solution de vératrine 1/1,000, on obtient des flocons blancs et un trouble opalin dans une solution à 1/3,000.

L'acide phosphomolybdique donne des flocons jaune pâle.

La vératrine a une réaction alcaline. Ses solutions bleuissent le tournesol. Les sels qu'elle forme avec les acides ont une saveur âcre et brûlante. Quelques-uns sont cristallins, d'autres forment des masses gommeuses.

Les solutions sont neutres. Les alcalis et les carbonates alcalins en précipitent l'alcaloïde.

Les solutions concentrées des sels de vératrine précipitent en jaune par les chlorures d'or, de platine, en jaune clair par l'iodure de potassium, en rouge clair par le sulfocyanate de potassium, en brun par la teinture d'iode, en jaune de soufre par l'acide picrique, en jaune par le sulfoarséniate de sodium.

Chlorhydrate. — Cristaux plus courts que ceux du sulfate, très solubles dans l'eau et dans l'alcool. On l'obtient en faisant passer le gaz chlorhydrique sur l'alcaloïde et en traitant celui-ci par l'acide chlorhydrique dilué.

Chloraurate. — Le chlorure d'or donne avec les solutions du chlorure et de l'acétate de vératrine un précipité jaune insoluble dans l'acide chlorhydrique et qu'on peut faire cristalliser dans l'alcool.

Carbonate. — Une solution de vératrine dans l'eau de Seltz, abandonnée à l'air, se couvre d'une pellicule de petits cristaux insolubles dans l'eau, solubles

dans l'alcool et dans l'éther, qui perdent dans l'air sec de l'eau et de l'acide carbonique.

Periodate. — Masse butyreuse obtenue avec la solution alcoolique de la base et l'acide periodique. Elle durcit bientôt et présente des cristaux visibles au microscope, mais elle contient de l'acide periodique libre d'après ses réactions.

Sulfate acide. — On le prépare en tritutant la vératrine avec de l'eau et de l'acide sulfurique, chauffant à l'ébullition avec un petit excès d'acide et filtrant. Au bout de quelque temps, on obtient des cristaux aciculaires à quatre pans qui, chauffés, perdent de l'eau et se charbonnent avec dégagement d'acide sulfureux.

Sulfate neutre.— Obtenu avec l'acide sulfurique et un excès de vératrine, neutre au tournesol; ses solutions donnent par évaporation une masse incolore semblable à la gomme.

Outre les sels ci-dessus, on prépare encore l'azotate, le chromate, l'acétate, le rhodizonate, le croconate, etc.

Extraction. — Pour extraire la vératrine, on compte un grand nombre de procédés. Les plus en usage sont les suivants :

Procédé Meissner. — On épuise les semences de cévadille par l'alcool, on évapore, on épuise l'extrait par l'eau, on précipite la vératrine par le carbonate de sodium et on la lave à l'eau distillée.

Procédé Pelletier et Caventou. — Après avoir débarrassé les semences de cévadille des matières grasses à l'aide de l'éther tiède, on les épuise par l'alcool bouillant. Il se dépose par le refroidissement une matière cireuse qu'on sépare. On distille l'alcool; l'extrait obtenu est repris par l'eau, on filtre, on traite par l'acétate de plomb, on filtre de nouveau, on enlève l'excès de plomb par l'hydrogène sulfuré et on fait bouillir la liqueur filtrée avec de la magnésie. On lave le précipité à l'eau et on le traite par l'alcool chaud qui abandonne la vératrine par refroidissement ou précipitation par l'eau.

Procédé Couerbe. — On épuise par l'alcool à 86°, aiguisé par un peu d'acide sulfurique, les graines de cévadille mondées de leurs enveloppes et réduites en poudre. On traite l'extrait par un excès de chaux caustique et, après avoir filtré le mélange, on chasse l'alcool par l'évaporation. Le résidu est traité d'abord par l'eau, puis par très peu d'acide sulfurique dilué; on précipite encore la solution par un excès d'ammoniaque. La vératrine se dépose. On la purifie en la dissolvant dans l'éther.

Procédé Delondre. — On traite les graines de cévadille par l'eau bouillante chargée d'acide chlorhydrique. L'extrait obtenu est précipité par un

léger excès de potasse. La base impure qui est recueillie est lavée et séchée par deux fois son poids d'éther. Au bout de quatre heures, on décante, on renouvelle le traitement du résidu par la moitié de la quantité d'éther employé. La solution éthérée, évaporée au bain-marie, donne la vératrine.

Procédé Merck. — Dans le procédé Merck, les graines de cévadille sont, comme dans le procédé Delondre, épuisées par l'eau bouillante chargée d'acide chlorhydrique. On évapore à consistance sirupeuse, on ajoute de l'acide chlorhydrique tant qu'il se forme un précipité, on filtre et on décompose le liquide par la chaux en excès. On traite le précipité par l'alcool bouillant, qui s'empare de la vératrine. On distille l'alcaloïde. L'extrait qui reste est repris par l'acide acétique étendu; on précipite par l'ammoniaque et on purifie la base au moyen de l'éther.

Action physiologique. — L'étude physiologique de la vératrine a été faite par Magendie, Turnbull, Faivre, Van Praag, Leblanc, Prevost, Kölliker, Nothnagel, Rossbach, Ollivier, Bergeron, Urpar, Gubler, Fick, Böhn, Mendelssohn, Pécholier, Redier, etc. C. Vinay a résumé les travaux de ces divers savants.

Action sur la peau.—La vératrine, dit-il, est certainement, dans le groupe des alcaloïdes, un de ceux qui exercent topiquement l'action la plus irritante, et, d'après Gubler, elle viendrait en seconde ligne, après l'aconitine. Appliquée sur la peau en solution alcoolique, ou incorporée à une pommade, elle produit, à la suite d'une friction un peu prolongée, une sensation d'ardeur et de chaleur, parfois même une douleur véritable et assez intense à laquelle fait suite une sensation d'engourdissement, une sorte d'anesthésie locale. Parfois la peau devient rouge et se couvre de vésicules, mais cette modification de la circulation locale n'est point une condition nécessaire pour la production des phénomènes d'hyperesthésie; souvent la coloration du tégument n'est pas modifiée, et ce n'est qu'après des efforts énergiques de friction répétée qu'on voit apparaître la rougeur. Il semble que la substance agisse sur les extrémités des nerfs de la sensibilité générale, pour les exciter d'abord, et pour déterminer ensuite un amoindrissement de leur excitabilité. On a comparé les sensations de picotement du début aux effets du pinceau électrique ; il est certain qu'il ne s'agit pas d'une action excitante d'ensemble sur tous les éléments de la peau, comme le ferait la moutarde, par exemple, c'est une action en quelque sorte élective sur les terminaisons périphériques des nerfs sensibles.

Sur les *muqueuses*, la vératrine agit d'une manière semblable ; depuis les premières expériences de Magendie on sait que son aspiration par les narines produit de formidables éternuements et un coryza passager. C'est sans doute

en raison de son action excitante qu'on utilisait autrefois la poudre de l'ellébore blanc comme poudre sternutatoire ; il paraîtrait même, d'après Harnach, que cet emploi persiste encore en Allemagne, chez les gens du peuple.

Sur la peau dénudée, ce sentiment d'ardeur si vive est encore plus intense et ressemble beaucoup à celui de la brûlure. Les injections sous-cutanées de solutions à la vératrine sont également difficiles à tolérer ; elles provoquent des effets particulièrement pénibles qui peuvent durer pendant plusieurs heures; d'autres fois, elles s'accompagnent de tumeurs douloureuses qui contiennent une certaine quantité de pus séreux. (Pécholier.)

Action sur le tube digestif. — Dans la *bouche* et le *pharynx*, l'ingestion d'une petite quantité de cette substance provoque une saveur âcre, une sensation de chaleur assez vive, promptement suivie d'une salivation plus ou moins abondante. Dans l'arrière-gorge, les phénomènes d'ardeur locale peuvent être portés au point de gêner l'expiration et de rendre la déglutition difficile. Bientôt il y a irradiation du côté du creux épigastrique, une chaleur inaccoutumée se répand dans la poitrine et même dans tout le corps, jusqu'aux extrémités des membres. Puis se manifestent des nausées et des vomissements, même à la suite d'ingestion de faibles doses (5 milligrammes), et un peu plus tard apparaissent de violentes douleurs abdominales accompagnées de ténesme, de déjections alvines parfois mêlées de sang.

Ollivier et Bergeron disent n'avoir observé que du ténesme très douloureux, sans une véritable diarrhée, mais la plupart des observateurs se rallient à l'opinion de Gubler, qui fait de la vératrine un émétocathartique violent, et qui considère son action sur le tube intestinal comme provoquant constamment une sécrétion exagérée de ses follicules muqueux.

Toutes ces manifestations symptomatiques se produisent quelle que soit la voie d'introduction du médicament, et l'on voit les phénomènes d'ardeur stomacale, les vomissements et la diarrhée séreuse, survenir aussi bien comme conséquence de l'injection du principe toxique dans le tissu cellulaire ou dans le système veineux qu'à la suite de son ingestion par les premières voies.

Action sur le cœur et la circulation. — Cette action est un peu compliquée, car elle varie selon l'espèce d'animaux utilisés pour les expériences, et surtout selon les doses employées.

La plupart des auteurs signalent, à la suite de Faivre et Leblanc, un ralentissement de la circulation comme premier effet de l'influence de la vératrine ; avant eux déjà les cliniciens avaient observé sur l'homme fébricitant la diminution de la rapidité et de l'impulsion du cœur; Piédagnel, dans le rhumatisme articulaire aigu, et Aran, dans la pneumonie, avaient noté un ralentissement du pouls et un amoindrissement de l'organisme inflamma-

toire : aussi avaient-ils basé sur la constance de ces phénomènes l'indication de l'emploi de la vératrine dans les maladies fébriles.

Chez les grenouilles, quand on veut apprécier exactement les effets du poison sur l'organe central de la circulation, il est nécessaire, comme Prévost l'a montré, de considérer l'espèce employée dans ce but expérimental. Après de nombreuses tentatives, cet observateur est arrivé à se convaincre que la différence qu'il avait cru trouver dans ses résultats provenait d'une susceptibilité différente que présentent la grenouille rousse (*Rana temporaria*) et la grenouille verte (*Rana viridis*), la première étant beaucoup plus sensible à l'action du poison ; chez elle, l'influence toxique se manifeste vite et les battements du cœur se ralentissent et diminuent d'intensité au bout de peu de temps ; cet affaiblissement de la contraction est surtout manifeste à la pointe du ventricule. Le cœur de la *Rana viridis*, qui offre une résistance beaucoup plus grande, peut présenter une persistance des battements ralentis pendant plusieurs jours, et au bout de ce temps les contractions augmentent peu à peu d'intensité et reviennent graduellement à l'état normal.

Chez la *Rana temporaria*, au contraire, la marche des phénomènes est plus accélérée, les battements diminuent en très peu de temps et finissent vite par s'éteindre complètement. C'est dans les cas seuls où l'on n'a employé que de très faibles doses de vératrine que le retour à l'état normal se fait d'une façon progressive, mais le plus souvent le cœur cesse de battre et l'animal meurt.

Le cœur s'arrête en systole, le ventricule est rigide, vide de sang et contracturé. Les contractions qui précèdent cette cessation des mouvements cardiaques sont de longue durée, la systole l'emporte notablement sur la diastole, et quand le ventricule est vidé il ne se laisse que très lentement distendre par le sang qui y afflue de nouveau. Hirt assimile cette forme particulière de la systole à la lente décontraction qui se manifeste d'une façon si remarquable sur les muscles striés qui ont subi l'influence de la vératrine. En effet, lorsqu'à l'exemple de Coats on place le cœur, après l'avoir excisé, de telle façon qu'il puisse inscrire sur un appareil enregistreur le graphique de ses contractions, on trouve une courbe qui présente la plus grande analogie avec celle que donnent les muscles vératrinisés.

Si l'on coupe préalablement le pneumogastrique, il y a accélération des battements et augmentation de la tension artérielle, mais rapidement les contractions se ralentissent et s'affaiblissent pour disparaître plus rapidement et plus sûrement que chez les animaux qui ont conservé ce nerf intact. (Hirt.)

Lorsque, au contraire, on agit sur le pneumogastrique d'un cœur déjà vératrinisé, on voit que son irritation, de même que celle du sinus veineux,

pas plus que l'empoisonnement par la muscarine, n'ont la moindre influence sur l'activité de l'organe. Quant à la vératrine, son intervention fait cesser immédiatement l'arrêt du cœur déterminé par la muscarine. (Nothnagel et Rossbach.) L'empoisonnement par l'atropine ou la curarine ne peut pas non plus exercer la moindre influence sur les phénomènes toxiques caractéristiques de la vératrine. (Böhm.)

Chez les animaux à sang chaud, le résultat est à peu près le même, pour peu que les doses employées soient suffisantes. Chez eux, le myocarde réagit comme les autres muscles vis-à-vis du poison, il y a d'abord accélération du pouls et augmentation de la pression sanguine; bientôt, à mesure que les effets se font sentir plus manifestement, les contractions se ralentissent peu à peu jusqu'à baisser de moitié, enfin, le cœur s'arrêterait complètement et son arrêt déterminerait la mort, si l'on n'avait soin de pratiquer la respiration artificielle.

Il y a une sorte d'épuisement de la contractilité du myocarde, puisque vers la fin de l'empoisonnement, lorsque la systole persiste encore, le muscle ne réagit plus et devient inexcitable.

Les expériences de Rossbach et de ses élèves ont montré quelle était la cause de cette exagération, qui se remarque au début du côté de l'activité ventriculaire. D'après ces observateurs, les muscles vératrinisés, aussi bien chez les animaux à sang froid que chez ceux à sang chaud, présentent non seulement une augmentation dans la durée de leur contraction, mais encore ils réalisent une force trois fois supérieure à celle que donnerait un muscle ordinaire soumis à des excitations de même nature. En outre, les mêmes expérimentateurs ont montré, chez les animaux à sang chaud, que, lorsqu'un muscle est épuisé par des contractions répétées, il trouve dans la vératrine une source d'énergie nouvelle, sa force est quadruplée.

De pareils résultats expliquent la possibilité de rendre à un cœur en tendance d'asystolie son activité et son fonctionnement normal.

Cependant, malgré cette action si remarquable et en quelque sorte élective de la vératrine sur le cœur, on ne doit pas assimiler cette substance à la digitale, à l'inée, à l'upas antiar, au venin de crapaud, etc., en un mot, il ne faut pas la ranger dans les poisons du cœur. Prévost à fait justement remarquer que la vératrine agit directement sur tous les muscles striés, et qu'à ce titre le myocarde subit l'influence de ce poison, mais qu'il la subit faiblement en comparaison des autres muscles striés. Quelle que soit la voie d'introduction de la vératrine, qu'on l'applique directement sur le cœur ou qu'on l'introduise par la voie hypodermique, les muscles striés sont influencés bien avant que l'on remarque des troubles notables du côté de l'organe central de

la circulation, ce dernier n'est plus le *primum moriens*, car les autres muscles offrent déjà ces contractures spasmodiques qui caractérisent l'intoxication avant que les battements du cœur soient modifiés d'une façon notable.

Lorsque le cœur cesse de battre, l'arrêt se fait toujours en systole, selon Prévost, toujours en diastole, d'après Pécholier et Redier. On peut expliquer ces résultats contradictoires par ce fait que les deux formes d'arrêt peuvent avoir lieu selon la lenteur plus ou moins grande de l'empoisonnement. En effet, Urpar a montré qu'on peut à volonté obtenir l'arrêt en systole ou en diastole en se servant de doses fortes ou faibles. Il a pu produire l'arrêt en systole non seulement chez la grenouille, comme Prévost, mais encore chez le pigeon (deux fois), chez le cobaye (une fois), mais beaucoup plus difficilement chez le lapin et surtout chez le chien; il faut, dans ce cas, que l'animal meure rapidement par arrêt du cœur et non par asphyxie, car dans ce dernier cas, qui est la forme habituelle de la mort chez les mammifères, l'empoisonnement est plus long et c'est la règle alors que le ventricule s'arrête en diastole.

On observe aussi chez l'homme fébricitant des phénomènes de ralentissement analogues. D'après Aran, la lenteur des battements du cœur et, par suite, la diminution des pulsations artérielles, occupent certainement la première place parmi les phénomènes physiologiques que détermine l'emploi de la vératrine. Dans six observations de pneumonie, il a vu le pouls tomber, dans les vingt-quatre premières heures qui ont suivi l'administration de cet alcaloïde, de 22 à 60 pulsations, en moyenne de 36. En même temps qu'il se ralentit, le pouls conserve d'abord sa régularité tout en se concentrant et en perdant de la force. Bientôt, et à mesure qu'il se ralentit davantage, il cesse d'être régulier; non pas que les battements se succèdent avec tumulte dans certains moments pour se montrer réguliers dans d'autres, mais il y a des retards, et de temps en temps l'intervalle qui les sépare augmente au point qu'on peut voir manquer 1 ou 2 pulsations. Les battements du cœur éprouvent le même ralentissement et subissent les mêmes irrégularités que le pouls; les bruits de cet organe se voilent et deviennent de plus en plus obscurs à mesure que marche le ralentissement.

C'est dans cet affaiblissement graduel qu'il faut chercher la cause du discrédit dans lequel est tombé l'emploi de la vératrine, car il est loin d'être sans danger; l'augmentation de l'énergie cardiaque, qui est le phénomène initial, n'est que passagère, et bientôt on voit apparaître, en même temps qu'un collapsus généralisé, un affaiblissement de l'action du cœur qui se détermine par la paralysie complète de cet organe.

Les *cœurs lymphatiques* n'échappent pas non plus à l'influence de la vératrine. Prévost, qui a bien étudié cette partie de l'empoisonnement, a vu qu'au bout d'un temps très court, avant même que le cœur sanguin soit affecté, les battements des cœurs lymphatiques ne sont plus appréciables sur les grenouilles rousses. Les effets sont beaucoup moins marqués sur les grenouilles vertes, chez lesquelles on peut apercevoir de légers battements ralentis, mais subsistant néanmoins dans la plupart des cas, à moins d'intoxication très violente.

Action sur la respiration et la température. — Au début, il y a accélération des mouvements respiratoires, sans doute par excitation des centres qui président à cette fonction, mais bientôt la respiration, qui est dans une connexion si étroite avec la circulation, subit, comme cette dernière, un ralentissement progressif et plus ou moins accéléré selon l'activité de l'alcaloïde. Les doses massives paralysent les centres respiratoires, et c'est avec l'arrêt du cœur une des causes de la mort dans les cas d'empoisonnement.

Chez l'homme, Aran a vu que le nombre des respirations est tombé à 6 par minute, chez ses pneumoniques, du premier au deuxième jour du traitement ; ce que Rabuteau attribue à la paralysie des muscles dilatateurs de la poitrine. Il semble plus simple d'invoquer une action sur les centres respiratoires, en raison surtout de cette accélération initiale qui est généralement un phénomène constant.

Il semblerait aussi que de petites doses déterminent un amoindrissement de la sensibilité de la muqueuse des voies respiratoires ; c'est en raison de cette action qu'on emploie la teinture du *Veratrum viride*, dans l'Amérique du Nord, contre la toux tenace et grave des bronchites profondes, de la coqueluche, etc. (Harnach.)

La température centrale est à peu près constamment abaissée ; les chiffres précis de Pégaitaz ne laissent aucun doute à cet égard, non seulement pendant la fièvre, ce que tout le monde admet, mais encore à l'état physiologique. Sur un chien, en pleine digestion, qui présentait au début de l'expérience une température de 40°, on vit celle-ci s'abaisser de 3° 1/19 au bout de peu de temps, sans que le sujet succombât ; sur un autre animal, cet abaissement fut de 3° 4 ; il est vrai que l'expérience se termina par la mort. Le même observateur a obtenu des résultats à peu près semblables chez des fébricitants ; dans un cas de pneumonie, la température de 40°2 tomba à 37°2 au bout de dix heures, et chez un pleurétique le même résultat fut obtenu ; la température resta abaissée pendant trois heures seulement, elle remonta, il est vrai, mais non point à la hauteur primitive. Toutefois, de

pareils résultats ne furent que passagers, car de nouvelles doses de vératrine ne réussirent plus chez les mêmes patients à provoquer une diminution aussi marquée de la fièvre.

Avant les recherches précises de Pégaitaz, on savait déjà que « tel malade laissé la veille avec une peau sèche et brûlante était retrouvé le lendemain avec une peau fraîche, froide même, baignée de transpiration et donnant à la main la sensation désagréable que fait éprouver le contact d'un animal à sang froid ». (Aran.)

Comme on le verra plus loin, toutes les tentatives thérapeutiques pratiquées sur des fébricitants concordent à cet égard. A l'état sain, l'abaissement de la température centrale est plus difficile à réaliser, comme on sait, et dans l'appréciation des résultats obtenus, il faut tenir compte de l'état nauséeux des sujets, des vomissements qui peuvent survenir ; il faut surtout faire entrer en ligne de compte la dépression du système nerveux qui, dans les expériences terminées par la mort de l'animal, conduit rapidement au collapsus terminal. Néanmoins, les chiffres donnés par Pégaitaz sont très probants, et permettent d'admettre que, même à l'état sain, l'absorption de la vératrine, administrée par la méthode hypodermique, provoque un abaissement de la température centrale.

Labbée, Hermann et Claus signalent aussi un semblable résultat, Högyes seul est arrivé à des conclusions différentes. Il admet que la vératrine retarde le refroidissement normal et que, par là, elle augmente la température de l'estomac, car ses recherches ont été pratiquées sur cet organe. J'avoue que la lecture de son travail ne m'a point convaincu. Il ne donne, en réalité, que deux expériences dans lesquelles il s'est servi de doses énormes, 25 centigrammes, sur deux chiens, l'un pesant 1,060 grammes et l'autre 710 grammes seulement : aussi la mort est-elle survenue rapidement, même avec une température décroissante. Les résultats ne se rapportaient, en somme, qu'aux effets toxiques et non point aux effets physiologiques de l'alcaloïde ; les animaux ont succombé en moins de deux heures, et, pendant cet espace de temps, ils ont éprouvé des convulsions qui ont naturellement influé sur la marche de la chaleur centrale.

Lorsque l'abaissement de la température n'est pas d'ordre absolument toxique, il est permis de la regarder comme secondaire et consécutive aux modifications qui apparaissent tout d'abord du côté du cœur et des fonctions respiratoires. Kocher croit que la vératrine agit sur le centre régulateur thermique qu'elle excite tout d'abord ; quant à Binz, il suppose volontiers que l'alcaloïde a une action directement paralysante sur les globules blancs du sang, analogue à celle qu'il a démontrée pour la quinine : ce qui est vrai, puis-

qu'une solution de vératrine au 1/1,500 abolit complètement les mouvements amiboïdes de ces éléments lymphatiques. Mais il ne faut pas oublier que l'action antithermique de la vératrine est surtout marquée dès qu'apparaissent des accidents graves d'intoxication, et, qu'à doses modérées, son influence modératrice sur le pouls est le phénomène primordial et le plus caractéristique.

Action sur le système nerveux. — L'encéphale ne paraît pas subir l'influence directe du poison. On ne trouve, après la mort, que les lésions qui résultent des convulsions et des troubles circulatoires propres à l'action de l'alcaloïde. Prévost a pratiqué plusieurs fois l'ablation de l'encéphale sur les grenouilles, et, après cette opération, il les a empoisonnées par l'introduction hypodermique de la vératrine : les phénomènes d'intoxication se sont produits de la même manière que sur des grenouilles non mutilées; ces animaux, privés d'encéphale, ont présenté les mêmes phénomènes de contractures spasmodiques. Dans les rares cas d'empoisonnement produits sur l'homme, on a remarqué constamment l'absence de délire et l'intégrité des facultés intellectuelles (affaire des frères Fourny).

Il est certain également que la moelle épinière est médiocrement influencée, malgré les accès de convulsions tétaniformes qui surviennent constamment chez les grenouilles. Il a semblé naturel à plusieurs auteurs d'assimiler ces spasmes, séparés par des intervalles de rémission, au tétanos strychnique, et de croire que, dans les deux cas, les convulsions résultaient d'une augmentation énorme du pouvoir excito-moteur de la moelle : ainsi Kölliker conclut, dans son premier mémoire, que la vératrine est avant tout un excitant de la moelle allongée et de la moelle, et qu'elle produit le tétanos qui s'établit spontanément ou par l'excitation des nerfs sensibles. Pour Gebhort, il y a d'abord exaltatation excessive, et secondairement dépression profonde de toute activité nerveuse; enfin, selon Ollivier et Bergeron, après l'ataxie du début, il se produirait une paralysie de la moelle consécutive à l'action de la vératrine sur les radicules nerveuses périphériques.

Si l'on ne considère que les modifications remarquables qui surviennent du côté des mouvements, il est certain qu'on doit rejeter l'opinion qui les ferait rapporter à une origine centrale. Les nombreuses expériences de Prévost ne laissent aucun doute à cet égard : elles montrent nettement que l'action convulsivante ou plutôt contracturante de la vératrine peut se produire sans l'action de la moelle épinière. Sur une grenouille, il enlève complètement la moelle en ouvrant d'un bout à l'autre le canal rachidien; sur une autre, il détruit la moelle, labourant le canal rachidien avec un corps dur tel qu'une épingle; sur une autre, il fait la section des racines lombaires,

afin d'isoler les membres postérieurs de l'action médullaire, puis il empoisonne ces différentes grenouilles au moyen de l'introduction d'un peu de poudre de vératrine sous la peau d'un des bras.

Sur tous ces animaux, les phénomènes de contractures spasmodiques se sont produits au bout de quelques instants, comme sur les grenouilles non mutilées, avec cette seule différence que les convulsions ne naissaient pas spontanément, comme avec l'intégrité de la moelle; il fallait des excitations artificielles, soit indirectes au moyen de l'électrisation des nerfs, soit directes par de petits coups frappés sur les muscles. En outre, les convulsions n'étaient pas généralisées, comme dans l'intoxication simple, elles étaient limitées seulement aux parties excitées : ce que l'on comprend sans peine.

En variant les conditions expérimentales, le même observateur est arrivé à démontrer encore que ce n'est pas l'action sur la moelle qui produit la contracture spasmodique des muscles. On applique sur la région lombaire d'une grenouille une forte ligature, en comprenant dans cette ligature tous les tissus, à l'exception des nerfs lombaires mis à nu et ménagés avec soin; on introduit alors un peu de vératrine sous la patte antérieure, de telle sorte que cette substance ne pourra pénétrer dans le train postérieur, puisque toute circulation y a été complètement arrêtée. Lorsque les phénomènes d'intoxication se manifestent, on voit les contractures spasmodiques apparaître dans tous les muscles, sauf dans ceux des membres inférieurs, bien qu'ils soient encore, par les nerfs lombaires, en continuité directe avec la moelle. Cette partie postérieure jouit de son activité normale, l'animal s'en sert, comme à l'état sain, pour exécuter des sauts et essayer de fuir, mais elle ne présente ni crampe ni raideur.

Cette expérience démontre très nettement que l'action convulsivante de la vératrine n'est pas due à une action médullaire; c'est l'inverse qui serait arrivé, si, avec un même dispositif, on s'était servi de la strychnine pour provoquer l'empoisonnement; dans ce dernier cas, les membres postérieurs auraient participé aux convulsions générales. Du reste, le tétanos strychnique ne se produit point, si la moelle est détruite, il disparaît brusquement dans les membres postérieurs lorsqu'on isole ces membres de la moelle, au moyen de la section des racines lombaires.

En somme, il est permis de conclure avec Prévost que, dans la production des accès de contractures spasmodiques dus à la vératrine, la moelle n'agit que comme un excitateur quelconque des contractions des muscles, dont la contractilité se trouve modifiée d'une manière spéciale par l'action de cet alcaloïde.

En poursuivant l'étude analytique des effets de l'empoisonnement, on peut

se demander si l'action de la vératrine, action spéciale et indépendante des centres nerveux, se manifeste sur les nerfs moteurs ou directement sur les muscles, car, sur une grenouille vératrinisée, l'excitation de ces deux sortes de tissus produit des effets analogues.

D'après Bezold et Hirt, les nerfs moteurs sont excités avant d'être paralysés, tandis que Kölliker, Fick et Böhm, et surtout Prévost, rejettent une pareille interprétation.

Kölliker a montré que sur les grenouilles curarisées, quand toute excitabilité nerveuse a disparu et que la séparation fonctionnelle est complète entre le nerf moteur et le muscle, on peut encore voir se produire l'action spéciale de la vératrine ; l'électrisation directe des muscles donne encore lieu à une contraction spasmodique durant plusieurs secondes et se terminant par un relâchement précédé de petits mouvements fibrillaires. Fick et Böhm ont vu de leur côté que le courant nerveux d'un nerf appartenant à un animal vératrinisé ne diffère en rien de celui d'un nerf appartenant à un animal sain.

Mais il est une autre expérience de Prévost qui démontre bien plus positivement que l'action contracturante se produit sur les muscles et non sur les nerfs : c'est l'expérience que Cl. Bernard et Kölliker avaient instituée en étudiant l'action du curare et que je reproduis en entier : « Sur une grenouille, dit Prévost, je découvre les deux muscles gastrocnémiens. Je sectionne leurs tendons inférieurs et j'attache chacun de ces tendons à un fil que je charge d'un poids léger, afin que ces muscles restent tendus ; l'un des muscles est privé de sa circulation au moyen de la ligature des artères qui s'y rendent. J'empoisonne alors la grenouille par l'introduction d'un peu de vératrine placée sous la peau de l'un des membres antérieurs. Quelques instants après, j'électrise les deux nerfs lombaires et je vois se produire une secousse brusque et normale dans le muscle qui a été privé de la circulation, et par conséquent de l'empoisonnement, tandis que l'autre gastrocnémien, comme les autres muscles, présente une contraction durable, une véritable contracture spasmodique suivie d'une série de petits mouvements fibrillaires. »

Cette expérience est des plus instructives sur le mode d'action de la vératrine, elle démontre nettement que l'alcaloïde n'agit point sur le tronc nerveux qui reçoit le poison et dont l'excitation ne donne point lieu, dans le muscle non empoisonné, à une contraction modifiée d'une manière spéciale. Les nerfs, comme la moelle, sont de simples agents de transmission, leur action se borne à mettre en jeu la contractilité spéciale des muscles.

Action sur les muscles. — L'action sur les muscles striés est certainement le résultat le plus étonnant que produise la vératrine sur les différents systèmes organiques.

Elle a été signalée pour la première fois par Kölliker, qui admettait en même temps une action sur la moelle et qui croyait seulement à la prompte disparition de la contractilité et à la rapide apparition de la rigidité. Prévost a surtout mis en relief les contractures qui offrent des caractères tout à fait spéciaux, et il a donné des tracés myographiques qui indiquent avec une grande clarté en quoi consiste cette modification de la contractilité.

Lorsqu'on étudie la secousse musculaire chez une grenouille qui a absorbé une dose, même faible, de vératrine ($0^{gr}00005$) on voit que le raccourcissement est aussi net et aussi rapide qu'à l'état normal, tandis que le relâchement dure un temps notablement plus long. On comprend que les mouvements volontaires chez cet animal soient gênés et ralentis; quand la grenouille exécute un saut, les membres postérieurs restent quelques instants raidis, et c'est après de nombreuses tentatives que l'animal peut les ramener à leur position initiale; la vivacité des mouvements est notablement modifiée, les bonds continuels ont fait place à de simples mouvements d'ambulation qui pourraient faire croire qu'on se trouve en face d'un autre animal; la grenouille prend tout à fait la manière de marcher du crapaud. (Prévost). Cette lenteur dans les mouvements donne à la grenouille un aspect étrange, presque pénible, on croirait assister à une transformation subite de tous ses muscles striés en muscles lisses. (Nothnagel et Rossbach.)

Si l'on analyse la courbe d'une contraction simple ainsi modifiée, on voit que la période de l'excitation latente présente une durée normale, avec cette différence cependant qu'elle se trouve raccourcie lorsqu'on excite le muscle complètement relâché. (Mendelssohn.) La ligne d'ascension est brusque et son maximum est atteint dans une période aussi courte que celle d'un muscle à l'état normal, mais la ligne de descente, au lieu d'être brusque également, ne revient que lentement à son niveau de départ, qui est la ligne de repos; elle est 40 à 60 fois plus longue que celle d'un muscle sain. (Prévost, von Bezold, Fick et Böhm.) La ligne de descente s'allonge de plus en plus, à mesure que s'accroissent les symptômes d'empoisonnement, et le levier reste soulevé pendant un temps de plus en plus long.

Les excitations indirectes, c'est-à-dire celles pratiquées par l'intermédiaire du nerf, produisent ce tracé si spécial aussi bien que les excitations portées directement sur le muscle.

Cette forme de la secousse est la plus fréquente, c'est elle qui a frappé plus particulièrement les observateurs, mais il peut y avoir quelques variations dans le tracé de la courbe; d'après Mendelssohn, il arrive parfois qu'à la suite de l'ascension brusque signalée précédemment il y a une descente également rapide, mais interrompue par un relâchement devenant subitement

très lent. D'autres fois, la modification porte sur la période de raccourcissement, qui, brusque d'abord, devient ensuite progressif, puis est suivi du relâchement lent accoutumé.

Depuis les travaux de Rossbach et de ses élèves, on sait que les muscles imprégnés de vératrine présentent des contractions plus intenses, plus énergiques. Sur la planche jointe à leur travail, on peut voir que la ligne qui correspond à la période de raccourcissement présente une hauteur double, triple de celle présentée par le tracé d'un muscle normal, soumis à une excitation de même nature et de même intensité. Pareille exagération d'énergie s'observe aussi sur les animaux curarisés et chez lesquels les extrémités périphériques des nerfs moteurs sont paralysées; l'excitation directe du muscle donne une courbe triple, comme hauteur, de celle qu'il offrait avant l'action de l'alcaloïde; en outre, cette courbe ne forme pas un angle aigu dans sa partie la plus élevée, comme c'est le cas pour une contraction simple, mais les deux lignes d'ascension et de descente sont réunies par une horizontale et forment avec celle-ci un plateau quelque peu allongé.

Les mêmes observateurs ont vu également qu'un muscle épuisé par des milliers d'excitations excessives peut se rétablir sous l'influence de faibles doses de vératrine. Ainsi, sur un jeune chien âgé d'un an, et chez lequel un muscle épuisé par 23,000 secousses présentait une ligne d'ascension de 9 millimètres, on injecta 2 milligrammes de vératrine. Bientôt cette ligne s'éleva à 18 millimètres, c'est-à-dire au double de ce qu'elle présentait avant l'intervention de l'alcaloïde. Ce rétablissement du muscle dure souvent un temps assez long : ainsi, dans l'expérience que je viens de rappeler, le surcroît d'énergie persista pendant 5,000 contractions; ce n'est donc qu'après un intervalle assez prolongé que la hauteur de la courbe s'abaisse au point où l'avaient laissée des excitations si nombreuses et si répétées.

Bezold, Rossbach et Mendelssohn ont montré que des excitations excessives et fréquemment répétées exercent une influence très évidente sur le muscle intoxiqué, à l'état normal, c'est-à-dire en dehors de toute fatigue antérieure, et qu'elles arrivent à faire disparaître graduellement et complètement les effets de l'alcaloïde; on voit alors la courbe de la contraction reprendre peu à peu sa forme normale, les secousses deviennent rapides et la ligne de descente se rapproche de la ligne d'ascension; mais après un repos, l'état antérieur se rétablit jusqu'à ce qu'enfin la contractilité disparaisse.

D'après Mendelssohn, cette influence des excitations répétées est proportionnelle à leur nombre et à la fréquence avec laquelle elles se succèdent. Le nombre des excitations nécessaires pour diminuer l'effet de la vératrine sur le muscle correspond au nombre d'excitations qui produit l'effet de la fatigue

se traduisant par la diminution de l'amplitude de la courbe, de sorte que dans ce cas la diminution de l'effet de la vératrine sur le muscle se manifeste simultanément avec l'effet de la fatigue.

L'arrêt de la circulation (ligature de l'artère du membre), la section du nerf moteur, l'augmentation de la charge, enfin la mort graduelle du muscle, diminuent également l'influence de l'alcaloïde sur ce dernier. (Mendelssohn.)

Brunton et Cash ont vu que la prolongation si remarquable de la contraction musculaire n'a lieu qu'avec des températures moyennes et qu'elle disparaît dès qu'il y a augmentation ou diminution marquée de la chaleur ou du froid, mais que cette influence modificatrice est seulement passagère, car on voit réapparaître l'action de la vératrine dès que le muscle est de nouveau soumis à une température normale.

De même, toute modification de la couche disparaît et la paralysie est complète lorsqu'on emploie des doses trop élevées (3 à 5 milligrammes).

Il est difficile d'expliquer le mécanisme d'après lequel la vératrine manifeste son action sur le système musculaire. Il ne s'agit nullement d'un tétanos physiologique, on ne peut admettre que la lenteur de la décontraction résulte de la fusion d'un certain nombre de secousses simples dont la rapidité d'apparition se traduirait seulement par les ondulations de la ligne de descente, car il est impossible de constater la nature oscillatoire de ce tétanos supposé, ni par le téléphone (Mendelssohn), ni par la patte galvanoscopique. Un muscle vératrinisé appliqué sur les nerfs intacts d'une cuisse de grenouille est incapable de développer un tétanos secondaire, la contraction induite est simple, comme celle qui lui a donné naissance; Fick et Böhm l'ont démontré par leur nombreuses tentatives. Pour ces derniers, l'action de l'alcaloïde favorise le premier acte du processus chimique qui détermine la contraction, si bien que la substance raccourcissante se formerait en plus grande quantité. Ce qui donne un certain poids à cette théorie, c'est tout d'abord l'énergie extrême de la contraction qui reste constante dans les muscles vératrinisés, c'est aussi le fait que cette contraction donne beaucoup plus de chaleur que la contraction des muscles à l'état normal. (Fick et Böhm.)

Quant à Mendelssohn, il regarde cet état comme une *contracture transitoire*, dans le sens que Tiegel et Ranvier donnent à ce mot. Il fait observer fort justement que la courbe myographique du muscle vératrinisé montre nettement que le muscle ne reste pas plus longtemps au maximum de son raccourcissement qu'un muscle normal, mais qu'il accuse une tendance très évidente à se relâcher, quoique avec une plus grande lenteur qu'avant l'empoisonnement.

C'est surtout chez certaines espèces de grenouilles, la *Rana temporaria*

(Prévost), que l'on observe à leur summum les troubles musculaires caractéristiques : il survient d'abord des contractions tétaniques, puis à la suite apparaissent la difficulté et la lenteur de la marche, suivies bientôt d'une paralysie persistante.

Chez les animaux à sang chaud, la mort survient habituellement avant que les modifications musculaires aient atteint un degré élevé; sans doute les modifications simples de la courbe de contraction se manifestent, même avec des doses minimes, comme on l'a vu plus haut, mais c'est l'exception que, chez eux, l'intoxication se manifeste par des convulsions nombreuses et répétées.

De même chez l'homme, dans les rares empoisonnements que l'on trouve signalés, on ne rencontre pas de secousses tétaniques; cependant, on sait qu'avec des doses thérapeutiques il y a déjà un état de faiblesse musculaire assez intense qui, avec des doses toxiques, persiste pendant une longue période, lorsque tout danger est écarté.

Action sur les sécrétions. — C'est plus particulièrement la sécrétion salivaire qui est influencée, quelle que soit la voie d'introduction de la vératrine; Magendie constatait déjà cette hypersécrétion, et, après lui, Gebhort, Faivre et Leblanc, Ollivier et Bergeron, etc.

La salivation s'établit très vite, souvent en une minute, arrive rapidement à son maximum, puis décroît et disparaît quelquefois, mais presque toujours d'une façon passagère, quand se montrent les phénomènes gastro-intestinaux. (Urpar.)

Des sueurs copieuses ont été signalées par Gebhort, qui les regarde seulement comme une conséquence des symptômes nerveux; c'est également l'opinion de Gubler, qui croit possible qu'elles soient accrues, ainsi que les urines, à la faveur de l'état nauséeux et des modifications du système nerveux se traduisant par la lenteur et rarement par la tension du pouls.

Relativement aux urines, on sait qu'elles sont augmentées et que, d'après Prévost, elles servent à l'élimination de l'alcaloïde, puisque l'urine d'un chien empoisonné a pu, par simple évaporation, donner un résidu qui a produit chez plusieurs grenouilles des symptômes de l'intoxication par cette substance. Prévost ajoute même : « Ce fait n'est pas inutile au point de vue de la médecine légale, car, dans un cas où l'on soupçonnerait un empoisonnement par la vératrine, on pourrait arriver, par une expérience analogue à celle que je rapporte, à prouver la présence de la vératrine dans les urines, en se servant de la grenouille comme d'un vrai réactif physiologique. »

Enfin, la sécrétion biliaire paraît plus abondante. Urpar a trouvé la vésicule biliaire distendue, dans toutes les autopsies qu'il a pratiquées : ce qu'il

rapporte vraisemblablement à l'irritation du tube intestinal et à la congestion constante du foie et peut-être aussi, au moins en partie, aux grands efforts respiratoires exécutés par l'animal qui, en secouant et en pressant le foie, doivent favoriser l'arrivée de la bile dans la vésicule.

Effets thérapeutiques. — La vératrine a été introduite dans la thérapeutique, en France, par Andral, Magendie, Aran, Piédagnel, Trousseau; en Angleterre, par Turnbull; en Allemagne, par von Vogel, Ebers et Breslau, Kreutzwiezer, et en Amérique, par Osgood et Fully. C'est un agent thérapeutique d'une très grande valeur. Les praticiens les plus illustres l'ont recommandée dans un grand nombre d'affections. Elle a rendu et rend journellement les plus grands services.

Affections oculaires. — En frictions sur les tempes, elle a été beaucoup vantée par Turnbull et Terrier contre l'amaurose torpide. Desgranges, Cunier, Knapp, Lafargue, Berard, l'ont prônée contre les amauroses en général, les cataractes, l'iritis.

Velpeau l'a souvent employée dans l'amblyopie amaurotique.

Bronchite. Affections aiguës de poitrine. — Le Dr Ghiglia recommande d'une manière toute spéciale la vératrine dans les affections aiguës de poitrine. Il avoue avoir retiré les meilleurs résultats de son emploi dans quelques cas de bronchite, de broncho-pneumonie et de pneumonie. Il n'ordonne presque jamais la vératrine seule; il l'associe à l'opium et l'administre tantôt en pilules, tantôt en sirop. La dose de vératrine est de 5 milligrammes par pilule et de 5 centigrammes d'opium, et le nombre de pilules à prendre dans les vingt-quatre heures varie entre 6, 7 et même 12, suivant les cas. Autrement dit, les malades du Dr Ghiglia ont pris jusqu'à 6 centigrammes de vératrine et 18 centigrammes d'opium dans les vingt-quatre heures.

Diarrhées cholériques. — Markbreiter, Hubeny, Köhler, Blœdau, Schulz, ont vanté l'emploi de la vératrine dans le traitement de la diarrhée cholérique des enfants et des adultes. Certaines observations semblent démonstratives. On doit faire remarquer que la quantité employée a été très faible et toujours administrée à doses fractionnées.

Il semblerait que la vératrine agît sur la circulation de l'intestin par une action modificatrice. Les bons effets retirés par Magendie chez les vieillards dont le gros intestin était embarrassé par une grande quantité de matière fécale, viennent à l'appui de cette opinion. Il n'est pas possible de penser que l'alcaloïde ait une action toxique sur les bacilles de Finckler et Prior. Les expériences de Schulz lui ont montré que sur une gélatine nourricière, stérilisée et imprégnée de vératrine (0,16 de vératrine sur 100 de

gélatine), puis ensemencée avec le bacille du choléra nostras et même avec le bacille du choléra asiatique de Koch, on peut voir les cultures apparaître et se développer comme si la gélatine ne contenait aucune trace de poison. Les bacilles résistent mieux que les globules qui, on le sait, sont détruits par une solution de vératrine à 1/1,500.

Fièvre typhoïde. — Quelques médecins ont conseillé la vératrine dans le traitement de la fièvre typhoïde. Parmi eux, nous devons citer Liebermeister qui donnait toutes les heures 1 pilule de 5 milligrammes jusqu'à ce qu'il survînt du côté du tube digestif les malaises habituels ; ordinairement 4 à 6 pilules ont suffi pour obtenir ce résultat.

Liebermeister affirme que le collapsus qui suit les vomissements et qui s'accompagne d'un abaissement de la température, n'est jamais dangereux, qu'il disparaît rapidement devant l'emploi du vin et des autres analeptiques ; il croit même qu'on peut obtenir par la vératrine une intermittence complète de la fièvre.

Avant Liebermeister, Aran avait préconisé la vératrine contre la fièvre thyphoïde. Mais, avec Trousseau, nous ne craignons pas de dire que cette médication n'est pas suffisamment légitimée. Comment espérer, en effet, que cette affection, qui dans son fond et sa nature est essentiellement asthénique bien qu'elle puisse revêtir accidentellement et transitoirement la forme inflammatoire, comment espérer, répétons-nous, qu'elle doive s'accommoder généralement d'un agent toxique qui a pour effet immédiat et constant de déprimer profondément les forces vitales et qui, de plus, a l'inconvénient grave d'agir comme irritant direct du tube digestif. A ce double titre, nous ne craignons pas de dire que *a priori* la vératrine nous semble formellement contre-indiquée dans la fièvre typhoïde. Dans tous les cas, on tomberait dans une erreur grave si on recourait à elle pour réduire la température. Les bains froids agiront avec beaucoup plus d'efficacité et, dans le cas où ces derniers ne sauraient être employés et où il faudrait employer les agents chimiques, l'antipyrine, la thalline agiront plus avantageusement que la vératrine sur le processus fébrile, sans avoir l'inconvénient de jeter aussi promptement les malades dans un collapsus dangereux.

Goutte et rhumatisme. — Le Dr Piédagnel, guidé sans doute par la vieille réputation du colchique dans les affections goutteuses et rhumatismales, eut l'idée d'employer la vératrine pour le traitement de ces affections.

Voici la méthode suivie par ce médecin dans l'administration de ce médicament. Il faisait préparer un certain nombre de pilules contenant chacune 5 milligrammes de vératrine, donc 1/10 de grain ; il en faisait prendre 1 le premier jour, 2 le second jour, et il augmentait ainsi de 1 pilule

chaque jour jusqu'à ce qu'on fût arrivé à en prendre 6 ou rarement 7. Lorsque les symptômes généraux et locaux présentent un amendement notable, ce qui arrive ordinairement au bout de quatre à cinq jours de traitement, on n'augmente pas la dose, mais on reste à celle de la veille; on maintient cette dose pendant quelques jours et on descend graduellement avec l'amélioration des symptômes.

Si des accidents se manifestaient du côté des voies digestives, il faudrait s'en tenir à la dose qui a été supportée sans inconvénients par l'organisme.

En 1853, Trousseau reprit les expériences de Piédagnel, et reconnut à la vératrine une incontestable efficacité dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. L'effet le plus constant, dit Trousseau, c'est d'abattre en quelques jours le mouvement fébrile, et de diminuer souvent plus rapidement encore l'élément douleur. Il en résulte qu'un rhumatisme articulaire aigu, développé chez un sujet jeune, vigoureux, sanguin, avec réaction fébrile très intense, est assez vite ramené, à l'aide de la vératrine seulement et sans émissions sanguines, dans les conditions d'un rhumatisme de moyenne inflammation dans l'espace de sept à huit jours de traitement.

Le Dr Bouchut et, depuis, un grand nombre d'auteurs, ont traité de cette manière les affections rhumatismales et en ont obtenu de fort bons effets.

L'action sédative, hyposténisante de la vératrine, constatée dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, devait susciter d'autres expériences; les plus curieuses furent celles tentées par Aran dans le traitement de la pneumonie. Pendant un certain temps, tous les malades atteints de pneumonie qui entrèrent dans son service d'hôpital, furent traités à peu près exclusivement par la vératrine. Les effets physiologiques de ce médicament rappelèrent ceux du tartre stibié à haute dose; il y eut d'abord irritation gastro-intéstinale, puis tolérance et, enfin, diminution des accidents inflammatoires. Les résultats obtenus par Aran furent satisfaisants, mais il faut prendre garde d'en augurer que la vératrine peut constituer la base du traitement de toutes les pneumonies. Nous empruntons au Dr Aran lui-même les conclusions suivantes :

La vératrine produit ses meilleurs effets chez les sujets qui, jeunes encore, et pouvant d'ailleurs paraître robustes, n'ont pas néanmoins une résistance vitale énergique. On les reconnaît à leur état de maigreur, à la sécheresse de leurs fibres, à leur susceptibilité nerveuse prononcée. La vératrine réussit très bien dans la pneumonie qui atteint les tuberculeux; elle n'est contre-indiquée ni par l'état d'irritation des voies digestives inférieures, ni par la diarrhée qu'elle n'augmente jamais; l'irritation des voies digestives

supérieures et, en particulier, la présence de vomissements en contre-indique l'emploi d'une manière absolue.

Le traitement de la goutte et du rhumatisme par la vératrine n'a rien qui doive nous étonner; depuis longtemps, le colchique a sa réputation faite comme antigoutteux et antirhumatismal, et l'on sait que ses bulbes contiennent de la vératrine. Le Dr Fiévée, qui a fait une étude particulière de la thérapeutique du colchique, a avancé que le colchique est pour la goutte ce que le sulfate de quinine est pour les fièvres intermittentes. C'est donc une idée bien rationnelle que celle qui a conduit Piédagnel à substituer la vératrine au colchique. Cette substitution admise, il reste encore à se rendre compte de l'action de ce médicament. Agit-il comme purgatif drastique, comme anesthésique, sédatif du système nerveux et de l'élément douleur, ou comme contre-stimulant? Tous les goutteux que nous avons connus comptent toujours, dans les médicaments qu'on leur prescrit ou qu'ils se prescrivent à eux-mêmes, sur l'action purgative de la préparation recommandée; tous les remèdes secrets que nous avons vu employer produisaient, à la grande satisfaction du malade, des selles nombreuses et abondantes. Nous croyons que l'effet purgatif aide puissamment à la guérison, mais surtout au début du mal; car, plus tard, les selles n'amènent pas les mêmes modifications heureuses; et d'ailleurs, tous ceux qui ont soigné des goutteux savent fort bien que l'administration d'un purgatif aux premières atteintes du mal, fait souvent avorter l'attaque de goutte.

L'action sédative sur le système nerveux n'est pas non plus à dédaigner; un accès de goutte ou de rhumatisme éveille presque toujours des douleurs intolérables que les plus puissants topiques parviennent bien rarement à calmer; c'est donc par une action générale sur tout l'organisme que la sensibilité s'émousse et que le patient goûte un moment de répit qui peut contribuer lui-même à la guérison du mal, par le calme et la régularité des fonctions qu'il rétablit.

Mais, évidemment, c'est l'action contre-stimulante qui domine et c'est sur elle qu'il faut compter pour obtenir la guérison du malade; avant d'avoir obtenu cet effet, on a soulagé, il est vrai, mais il reste encore à guérir; l'absorption de la vératrine se manifeste sur la circulation d'une manière bien remarquable : on voit le pouls tomber et se maintenir dans un état de dépression qui persiste quelques jours après la cessation de l'emploi du médicament; le mouvement congestif vers les articulations entreprises cesse; les premiers symptômes d'inflammation se dissipent et le malade recouvre l'usage de ses membres.

Toutefois, le praticien ne doit pas oublier que les agents qui ont joui d'une

grande faveur sont appelés à disparaître devant la médication salicylée qui, par sa grande rapidité d'action et son efficacité presque constante, est devenue une des conquêtes les plus précieuses de la thérapeutique contemporaine et dans l'espèce mérite le pas sur ses rivales.

Hydropisie. — Magendie a administré la vératrine avec succès dans le traitement de l'hydropisie. Dans ce cas, outre l'administration interne, il recommandait en frictions l'emploi d'une pommade contenant 20 centigrammes de vératrine pour 30 grammes d'axonge.

Le Dr Bardsley, médecin de l'hôpital de Manchester, a trouvé cette substance utile dans la même affection ; il en donnait de 1 à 3 centigrammes et même il est allé jusqu'à 5 centigrammes deux fois par jour.

M.-A.-F. Turnbull a fait faire des frictions sur le ventre avec la pommade de vératrine dans des cas désespérés d'hydropisie et s'en est bien trouvé.

Névralgies, sciatique, paralysie. — Turnbull a proposé la vératrine dans le traitement des névralgies, de la névralgie faciale en particulier. Son action sur les nerfs cutanés n'est que passagère, il est vrai, mais des frictions sur la région frontale, au-dessus des sourcils, ont suffi parfois pour faire avorter une migraine commençante. Le résultat sera d'autant mieux assuré que le tronc nerveux sera plus superficiel et, par conséquent, plus accessible au médicament. Malgré la situation du point malade, Turnbull assure avoir guéri des sciatiques par les frictions pratiquées sur le trajet du nerf, trois fois par jour, et prolongées d'un quart d'heure à une demi-heure. Même dans les névralgies symptomatiques, celles qui trouvent leurs causes dans la compression produite par une tumeur ou qui résultent d'une lésion médullaire, on pourra encore compter sur l'influence sédative que procurent ces mêmes frictions. Dans les douleurs fulgurantes et térébrantes de l'ataxie locomotrice notamment, la pommade à la vératrine est un des rares topiques, dit Vinay, qui procurent un amoindrissement assez sensible des élancements paroxystiques.

Magendie a employé le premier la vératrine dans des cas de paralysie chez des vieillards, où il fallait agir promptement et énergiquement.

Pneumonie. — Aran, ayant cru reconnaître dans la vératrine les qualités d'un agent d'hyposténisation, a le premier signalé ce médicament pour le traitement de la pneumonie. En lisant, au rapport de Vinay, les résultats remarquables obtenus avec le *Veratrum viride* et décrits par Norwood dans les pneumonies graves, Aran pensa que c'était à la vératrine que l'on devait rapporter les heureux effets signalés dans le traitement des pyrexies. Sur six malades traités par ce remède, il eut cinq guérisons et un mort ; mais il faut remarquer que deux fois la pneumonie était d'une médiocre intensité et sur-

tout que, chez plusieurs de ces malades, on institua une médication complexe. En somme, Aran conclut de ses observations que la vératrine supprime la chaleur à la peau, l'accélération du pouls, qu'elle diminue la toux, le point de côté, la dyspnée, mais que son influence est bien moins directe sur l'exsudat phlegmasique.

D'après lui il s'agissait, en somme, d'un traitement qui méritait d'être pris en sérieuse considération par les médecins, bien qu'on ne pût songer à substituer la vératrine aux médications éprouvées de la pneumonie, aux saignées larges et répétées et à la médication stibiée ou contre-stimulante.

L'exemple d'Aran fut suivi par plusieurs observateurs, et parmi eux je signalerai les travaux de Ritter, Kieman, Roth, de Stöhr, Drasche, Alt, en Allemagne; de Kocher et Pégaitaz, en Suisse; d'Oulmont, Labbée, Linon, en France, qui employèrent les uns l'alcaloïde, les autres le *Veratrum viride* en teinture ou en poudre.

Parmi les auteurs que je viens de citer, quelques-uns se font remarquer par un véritable enthousiasme pour ce médicament : ainsi Kieman affirme qu'il n'existe aucune substance pouvant mieux que la vératrine abaisser la fréquence du pouls et la température d'une façon aussi sûre et aussi constante; pour Ritter, la fièvre disparaît et le processus local évolue au milieu d'une complète apyrexie, tandis que Roth croit que la durée de la maladie est abrégée; d'après lui, elle est de cinq, six jours en moyenne, dans les cas traités avec les préparations de vérâtre, et de sept, neuf jours, dans ceux traités par l'expectation.

En considérant l'abandon à peu près complet dans lequel est tombé aujourd'hui l'emploi de la vératrine comme médication antipyrétique, on s'expliquerait difficilement les conclusions des auteurs ci-dessus, si l'on ne savait que la pneumonie, par ses formes nombreuses et variées, se prête admirablement aux tentatives thérapeutiques les plus diverses, et qu'avec cette maladie surtout il est facile d'avoir raison, même en invoquant les statistiques.

Si l'on veut se rapporter aux observations assez nombreuses dans lesquelles on a noté avec soin les différentes modifications des symptômes morbides qui se manifestent dans le cours de la pneumonie traitée de cette manière, on voit constamment une diminution assez rapide du pouls. Cette action sur la fréquence des battements du cœur commence assez vite dès la première dose, une heure dans un cas de Thibirtz rapporté par Linon, et le pouls atteint son plus grand ralentissement en moyenne au bout de treize heures trois minutes; sur soixante mensurations qu'a pratiquées Alt, d'Erlangen, il a vu que deux fois seulement le pouls ne subissait aucune modification dans sa rapidité, que le plus souvent il devenait plus mou, plus dépressible, rare-

ment il restait plein, et que, dans de rares observations, il avait présenté un dicrotisme des plus nets.

Toutefois, le ralentissement n'est que passager et ne se maintient que douze à dix-huit heures (Thibirtz). Sur ses soixante mensurations, Alt a vu sept fois seulement le pouls rester normal jusqu'à la crise, dont deux fois à partir du deuxième jour, une fois du troisième, trois fois du quatrième et une fois du cinquième. Dans tous les cas, il survint une réapparition de l'accélération du pouls, pour laquelle de nouvelles doses furent nécessaires.

L'action de la vératrine sur la température est beaucoup moins marquée et moins constante; elle apparaît cependant, d'après le même observateur, dans 61.6 p. c. des cas traités, et ce serait surtout lorsque plusieurs lobes sont atteints à la fois de pneumonie. Dans la moitié de ceux-ci, la température s'abaissa en moyenne de 1°55 au bout de dix, vingt-quatre heures; mais l'abaissement ne dura guère que huit heures trois minutes, et entre le maximum et le minimum des températures qui suivirent l'administration du médicament, il se passa en général trois heures. Kocher a vu que son action se manifestait beaucoup plus efficacement après une saignée, ce qui serait facile à expliquer par l'activité plus grande de l'absorption qui suit habituellement les émissions sanguines.

Malgré certains résultats remarquables, ajoute Vinay, qui ont suivi l'administration de la vératrine, son emploi est généralement peu adopté dans le traitement de la pneumonie. La raison principale est que ce médicament a une action plus marquée et plus constante sur le pouls que sur la température; qu'il n'en a aucune sur la durée de la maladie, qui augmente, diminue et se termine comme si rien n'avait été fait. L'arrivée de la crise n'est nullement favorisée, elle survient, comme dans les cas traités par l'expectation, à époque variable selon la nature, l'étendue et la gravité de la maladie. En outre, la réduction du pouls, de la chaleur fébrile, n'est que passagère et pareil résultat n'est obtenu qu'aux dépens d'une atteinte grave portée à l'état général. Ces effets sont toujours considérables et quelques-uns même ne sont pas sans danger, car les vomissements aqueux, verdâtres, la diarrhée abondante, la sensation de brûlure le long de l'œsophage, les hoquets fatigants, obstinés, jettent parfois les patients dans un état de dépression si profonde que l'on n'est pas sans inquiétude, comme l'avouait Aran; et puis l'impossibilité, à cause des vomissements incoercibles, de continuer l'emploi de cette substance explique bien l'abandon dans lequel elle est tombée peu à peu et où on la trouve aujourd'hui, ce qui n'est que justice, car aucun praticien sérieux et instruit ne voudra, en continuant cette médication, courir le risque d'empoisonner ses malades.

Prurit généralisé. — Le Dr Cheron préconise la vératrine dans le traitement du prurit généralisé ou localisé qui survient à l'époque de la ménopause et qui résiste avec une grande ténacité, soit qu'il résulte de la présence de prurigo, d'urticaire, d'eczéma, d'herpes, etc., soit qu'il existe sans éruption.

D'après cet observateur, tandis que tous les moyens journellement employés comme habituellement efficaces dans le prurit ordinaire restent sans action sur les démangeaisons de la ménopause, les propriétés analgésiques de cette substance sont, au contraire, d'un heureux effet en pareil cas. En effet, l'usage d'une pommade composée de : vératrine, 15 centigrammes, axonge, 30 grammes, et appliquée gros comme un pois, matin et soir en onctions douces, est recommandé par Cheron lorsque le prurit est localisé aux aines, aux aisselles, à la paroi abdominale, etc.

Lorsque le prurit est généralisé, l'emploi de la vératrine à l'intérieur est préférable.

Les succès obtenus par Cheron ont engagé plusieurs médecins à suivre cette médication à laquelle ils rapportent les plus heureux succès.

Tremblements. — Le Dr Féris (de Brest) a reconnu à la vératrine une influence manifeste sur les *tremblements :* en donnant 2 milligrammes par jour (pilules de 1/2 milligramme), il a vu guérir ainsi dix cas de tremblement alcoolique, deux cas de tremblement adynamique et un cas chez une sclérose en plaques. D'après lui, l'action se manifeste dès les premiers jours de son emploi et se continue assez longtemps après sa cessation, deux mois environ. En général, dix à quinze jours de traitement avec les faibles doses signalées plus haut suffisent pour faire disparaître complètement le tremblement. Cette application de l'alcaloïde est fort ingénieuse et mérite certainement d'être vérifiée par de plus nombreuses observations.

Troubles cardio-vasculaires, maladies du cœur. — Il était bien naturel qu'on demandât à la vératrine, à un sédatif aussi remarquable du système circulatoire, les moyens de calmer les accidents les plus inquiétants des affections du cœur, sinon de les guérir. C'est ce qui a eu lieu. L'emploi de la vératrine a été fait assez largement dans ce cas, en particulier par Aran, Gintrac, Behier, etc.

Dans un travail important, Bitot (de Bordeaux) la regarde comme un agent précieux contre les *troubles cardio-vasculaires*, et croit qu'elle convient particulièrement dans les cas s'accompagnant d'hypertrophie fonctionnelle du cœur. Comme son action est très distincte de celle de la digitale, il faudra, d'après lui, y recourir quand cette dernière sera impuissante. Bitot ne cache pas son admiration : « Sous l'influence de cette substance, dit-il, tous les phénomènes morbides cardio-vasculaires de l'hypertrophie simple se sont

amendés comme par enchantement. La douleur sous-mammaire et les irradiations vers les membres supérieurs ont disparu ; les battements ont perdu de leur fréquence et de leur force, les grandes fonctions de circulation, de respiration et d'innervation sont rentrées dans l'ordre ; l'œdème des membres inférieurs s'est évanoui ou a diminué, le cerveau a repris ses fonctions ; mais, comme on le pense bien, cette action si remarquable ne se manifeste plus dès que les cardiopathies sont arrivées à la période cachectique. » Les observations assez nombreuses qui sont contenues dans le travail de Bitot sont malheureusement muettes sur le régime hygiénique suivi par les malades soumis à la vératrine, et chacun sait que, chez les cardiaques peu avancés, le repos au lit, le régime lacté, suffisent seuls parfois pour faire disparaître les symptômes de dyspnée, d'angoisse et d'œdème, qui caractérisent les premiers troubles fonctionnels de l'organe malade.

La vératrine a été encore recommandée, par Boyd contre la surdité nerveuse, par Ebers contre la prosopalgie, les névroses hystériques et hypocondriaques, par Erlenmeyer contre les palpitations nerveuses et l'activité excessive du cœur, et par plusieurs praticiens contre les parasites cutanés végétaux ou animaux, notamment contre les poux. Ce dernier usage constitue un moyen dangereux qu'on doit réprouver et mettre de côté sans regret, puisque la matière médicale en fournit plusieurs autres plus ou moins innocents.

Doses, formules. — La dose de vératrine est de 1 centigramme, toutes les quatre heures, pour commencer ; on peut pousser la dose jusqu'à 3 centigrammes par jour. Il est préférable d'administrer la vératrine en pilules, plutôt qu'en potion, en raison de l'irritation locale qu'elle détermine sur les voies digestives.

D'après Gubler, le principe actif doit y être associé à des mucilagineux et non à des stupéfiants, comme on le fait généralement, ce qui ajoute aux effets narcotiques, mais présente l'inconvénient de troubler les effets gastro-intestinaux du médicament principal, surtout lorsqu'on prescrit les *pilules d'Aran :* vératrine et extrait d'opium, āā, 5 centigrammes pour 10 pilules.

Si l'on doit continuer l'emploi de l'alcaloïde pendant un certain temps, il sera nécessaire de donner des doses moins fortes encore et de les espacer suffisamment pour permettre la tolérance et faciliter leur absorption. Dans ce cas, on procède par granules de 1/2 milligramme, dont on prend 4 ou 6 au maximum, dans le courant de la journée, et jamais plus d'un à la fois.

Pour l'usage externe, la vératrine est employée à des doses très variables. Turnbull est allé jusqu'à 2gr50 pour 30 grammes de véhicule. En moyenne,

on peut aller de 70 à 80 centigrammes du principe actif pour 30 grammes de véhicule.

Pour les injections sous-cutanées, la vératrine, difficilement soluble dans l'eau, n'est mêlée à ce véhicule que préalablement dissoute dans l'alcool, l'éther ou le chloroforme. On prend pour une injection 4 gouttes d'une solution de 5 centigrammes dans 8 grammes de liquide. A la suite de l'injection, on ne tarde pas à constater un abaissement manifeste du pouls qui arrive beaucoup plus promptement et plus sûrement qu'avec la digitale. Si la dose est un peu forte ou le sujet sensible, il survient des nausées, de la salivation, des vomissements, et même plus tard des spasmes dans des rayons de nerfs plus ou moins étendus. Quelquefois on rencontre une dépression marquée du système nerveux.

Toutefois, l'usage des *injections hypodermiques* ne saurait être recommandé, en raison de l'intensité des phénomènes locaux qui surviennent constamment sur le point de la piqûre : douleur vive, rougeur, gonflement, qui persistent pendant plusieurs heures, laissant toujours des noyaux indurés et parfois de véritables collections purulentes.

Cachets médicamenteux.

Vératrine pure.	5 centigrammes.
Poudre de guimauve	1gr50.

Faire 12 cachets, procédé Limousin. 1 à 3 par jour.

Granules.

Vératrine pure.	1 gramme.
Sucre en poudre	49 grammes.

Après avoir opéré un mélange parfait, on humecte légèrement celui-ci, de manière à lui donner la consistance pilulaire, et l'on divise en 1,000 granules que l'on recouvre d'une légère couche de sucre à la manière des anis de Verdun. Dose de 3 à 5 par jour suivant l'effet.

Huile. (Florent.)

Vératrine	4 grammes.
Huile de jusquiame	500 —

En frictions à la dose de 4 à 8 grammes.

Pilules. (Aran.)

Vératrine	5 centigrammes.
Extrait d'opium	5 —
Poudre de gomme	Q. s.

Pour 10 pilules argentées. 1 à 2 par jour.

Pilules. (Guibert.)

Vératrine	5 centigrammes.
Extrait de jusquiame	1 gramme.

Pour 10 pilules. 2 par jour.

Pilules. (Magendie.)

Vératrine	5 centigrammes.
Poudre de gomme.	3 grammes.
Sirop simple	Q. s.

Pour 12 pilules. 1 à 3 par jour.

Pommade. (Cavé.)

Vératrine	5 centigrammes.
Axonge rance.	4 grammes.

Pommade. (Magendie.)

Vératrine.	20 centigrammes.
Axonge	30 grammes.

Pommade. (Soulier.)

Vératrine.	10 centigrammes.
Chlorhydrate de morphine. . .	10 —
Cold cream	5 grammes.

Excellent topique pour le traitement des névralgies.

Pommade. (Perrier.)

	N° 1.	N° 2.	N° 3.
Vératrine	0gr5	1gr	1gr50
Alcool.	Q. s.	Q. s.	Q. s.
Axonge	30	30	30

Amblyopie amaurotique, névralgie de l'œil. 2 grammes en frictions sur les tempes.

Potion. (Aran.)

Vératrine	5 centigrammes.
Alcool	Q. s.
Sirop de sucre	50 grammes.
Eau de fleurs d'oranger . . .	30 —
Eau distillée	70 —

Chaque cuillerée contient 5 milligrammes de vératrine. Une cuillerée toutes les deux heures.

Teinture. (Magendie.)

Vératrine.	20 centigrammes.
Alcool	30 grammes.

Faire dissoudre. Dose de 10 à 25 gouttes.

Toxicologie. — Tous les animaux, à quelque classe qu'ils appartiennent, vertébrés ou invertébrés, sont sensibles à l'action de la vératrine. Les doses toxiques mortelles varient nécessairement selon le sujet utilisé et selon l'alcaloïde dont on s'est servi pour l'empoisonnement.

En opérant sur un total de soixante-huit expériences suivies de mort, Urpar a obtenu le tableau suivant, qui donne une assez bonne idée de l'énergie variable des substances employées :

DOSES MORTELLES MOYENNES PAR INJECTION SOUS LA PEAU.

	Vératrine.	Sabadilline.	Sabatrine.	Jervine.
Chien	0gr04	—	—	—
Lapin	0 001	0gr01	0gr015	0gr02
Cobaye . . .	0 008	0 01	0 015	0 02
Pigeon . . .	0 001	0 01	0 01	0 015
Grenouille . .	0 001	0 01	0 015	0 002
Chat	0 05 (Harnack)	—	—	—

On voit que la puissance toxique de la vératrine est bien supérieure à celle de ses congénères ; si on la représente par 100, celle de la sabadilline, de la sabatrine et de la jervine sera représentée par 8, 6 et 5.

On comprend aisément qu'un autre mode d'emploi, tel que l'ingestion stomacale, exige une quantité plus grande de poison. Faivre et Leblanc donnent des chiffres bien supérieurs à ceux d'Urpar :

	Doses toxiques.	Doses médicamenteuses.
Chien.	0gr15 à 0gr20	0gr05 à 0gr08
Cheval	3	0 50 1
Homme	0 75 0 80	0 20 0 25

De pareilles doses semblent trop élevées, bien qu'on les ait administrées par la bouche ; la discordance avec les chiffres ci-dessus tient peut-être à la nature de la vératrine employée, car, dans le cours de leur étude, Faivre et Leblanc disent que 6 centigrammes de la même substance injectés dans la veine d'un chien ont provoqué seulement quelques coliques (*sic*) et une légère purgation.

La mort ne survient pas toujours d'après un mécanisme unique dans l'empoisonnement vératrinique. Urpar a démontré très nettement que les phénomènes diffèrent selon que l'animal meurt très vite, vite ou lentement. Selon lui, la vératrine peut déterminer la mort de trois façons :

1° Par arrêt du cœur : il faut, dans ce cas, que la dose soit très forte et l'absorption très rapide pour que l'asphyxie n'ait pas le temps de se développer, ou bien qu'on empêche cette asphyxie par la respiration artificielle ;

2° Par arrêt complet de la respiration, par asphyxie aussi rapide que dans la submersion : la dose doit être assez forte pour que les muscles soient paralysés, que le thorax soit immobilisé ;

3° Par asphyxie lente : c'est le mode de terminaison le plus fréquent. Ce qui le distingue du second, c'est que l'animal respire mal, mais respire pourtant jusqu'à la fin, et que la mort résulte des troubles lents de la fonction respiratoire provoqués par les troubles spéciaux que détermine l'alcaloïde sur la contraction des muscles striés.

Chez l'homme, je ne sache pas qu'on ait signalé d'empoisonnement mortel par la vératrine même; lorsqu'elle est administrée par l'estomac, elle y séjourne toujours un certain temps, son absorption est lente, et les vomissements qui ne tardent pas à survenir suffisent souvent pour en rejeter au dehors la plus grande partie. On a cité quelques cas d'intoxication accidentelle. Taylor raconte qu'en Angleterre un médecin, le Dr Callaway, prescrivit à une dame, dans un but thérapeutique, 5 centigrammes de vératrine divisés en 50 pilules, et ordonna d'en prendre 3 en une fois. Peu après que la dose eut été avalée, la malade fut trouvée insensible, la peau froide, le pouls petit, misérable; elle présentait l'ensemble symptomatique qui annonce une mort prochaine. Heureusement que tout se borna à ces apparences plus ou moins graves, car après être restée pendant quelques heures dans un état incertain, cette dame finit par guérir.

On a signalé aussi des empoisonnements accidentels provenant de l'emploi du vérâtre blanc, pris pour du poivre ou du galanga, ou encore administré sous forme médicamenteuse.

Première observation. — Empoisonnement par la poudre de vérâtre blanc. — Un tailleur, sa femme et ses ouvriers, ayant mangé de la soupe qu'on avait poivrée avec de la poudre de vérâtre blanc en place de poivre, furent pris, bientôt après, d'un froid général, d'une sueur glacée, d'une faiblesse extrême. Ils étaient insensibles, et leur pouls à peine appréciable. Au bout de deux heures, l'aîné des enfants, âgé de moins de quatre ans, vomit copieusement avec des efforts considérables, et bientôt après aussi les autres individus. Vicat leur fit prendre une grande quantité d'eau tiède avec

de l'huile, et, peu de temps après, du thé de mauve miellé. Grand soulagement et rétablissement complet. (Orfila.)

Deuxième observation. — Une femme atteinte d'une fièvre intermittente prit, par inadvertance, 8 grammes et même plus de cévadille mêlée avec le quinquina. Deux heures après, douleurs atroces, convulsions très violentes suivies de malaise, de tremblements spasmodiques graves. Peau froide, pas de pouls, yeux tournés, visage pâle couvert d'une sueur froide; ventre très distendu. On administra un émétique. Vomissement d'une bonne partie du poison. Les boissons lactées, ainsi que les lavements réitérés, calmèrent en douze heures les douleurs abdominales, dissipèrent la tuméfaction du ventre, amendèrent les convulsions et les tremblements spasmodiques. Le pouls reparut, la respiration devint naturelle, et la malade fut à la fois guérie de ces accidents et de sa fièvre. (Bréra.)

Troisième observation. — Le varaire ou ellébore blanc a même servi à perpétrer le crime d'empoisonnement chez les frères Fourny et leur mère. Dans le rapport présenté par Nivet et Giraud sur cette affaire criminelle, nous trouvons la description des symptômes de l'empoisonnement par la vératrine.

Les symptômes observés chez les deux frères furent les suivants : douleurs vives à l'épigastre, soif intense, vomissements, sensation de chaleur très prononcée dans l'arrière-gorge et la partie supérieure du ventre, éructations acides, diarrhée; les évacuations alvines furent accompagnées de ténesme et contenaient, ainsi que les vomissements, des matières noirâtres ressemblant à du sang. Pas de délire, pas de troubles de la vue ni des facultés intellectuelles. Chez tous deux, ces phénomènes se terminèrent par la mort.

La mère, qui avait été moins violemment intoxiquée, résista et finit par guérir. On remarqua, lorsqu'elle commençait à se lever, que la marche restait incertaine, les jambes étaient faibles, et la malade se trouvait obligée de s'appuyer contre les meubles.

Dans aucun de ces trois cas on ne signale la présence de convulsions.

Lésions anatomiques. — On confondait jadis les lésions produites par les vérâtres et le colchique, et cette confusion se trouvait légitimée par la croyance à la présence simultanée de la vératrine et de la colchicine dans ces diverses plantes. Mais nous savons aujourd'hui que ce dernier alcaloïde n'existe pas dans le *Veratrum album*, ni dans les autres végétaux du même genre. Aussi les lésions propres à l'intoxication par la vératrine sont-elles peu déterminées. On admet, en général, qu'elles sont analogues à celles que produisent le colchique et la colchicine, c'est-à-dire qu'elles consistent principale-

ment en une hypérémie violente de la muqueuse du tube digestif. Mais, si cette hypérémie existe, elle n'est jamais aussi prononcée que dans l'empoisonnement par la colchicine; on n'observe ni cette diarrhée muqueuse et sanguinolente, ni cet écoulement de sang presque pur qui constituent des symptômes remarquables et même caractéristiques de ce dernier empoisonnement. D'ailleurs la desquamation de la muqueuse gastro-intestinale est beaucoup moins prononcée.

Traitement. — Dans le traitement de l'empoisonnement par la vératrine, il faudra tout d'abord recourir aux antidotes chimiques. On a conseillé comme tels le tannin et l'iodure de potassium ioduré, qui donnent avec cet alcaloïde des combinaisons insolubles ou du moins peu solubles. On cherchera à neutraliser l'acidité du suc gastrique par l'emploi de carbonates alcalins ou de quelques gouttes d'ammoniaque dans un verre d'eau, car la vératrine, selon les expériences d'Urpar, sitôt arrivée dans l'estomac, commence à se transformer en chlorhydrate ou en lactates solubles et par là même très toxiques. On tentera ensuite de favoriser les vomissements et les selles, ou bien, si ces accidents ont déjà eu lieu, on les facilitera jusqu'à ce qu'on puisse supposer que le tube digestif ne renferme plus de matières toxiques. Pour arriver à ce but, on rejettera autant que possible les éméto-cathartiques violents, on administrera, à l'exemple de Vicat, une grande quantité d'eau tiède avec de l'huile ainsi que des lavements purgatifs huileux. Toutefois, on ne doit pas perdre de vue que l'huile dissout 1/5 de son poids de vératrine et qu'elle pourrait ainsi sur la longueur du tractus intestinal permettre l'absorption d'une certaine quantité de poison.

Pour lutter contre les phénomènes généraux qui surviennent toujours à une période plus ou moins avancée de l'intoxication et qui menacent la vie par l'arrêt du cœur ou les troubles de la respiration, on aura recours aux injections d'éther et aux stimulants de la peau, cautérisations, frictions, sinapismes, etc. Contre l'asphyxie on pratiquera la respiration artificielle par des pressions rythmiques sur la base du thorax; à une période avancée, les inhalations d'oxygène hâteront le retour normal de l'hématose. Enfin, on administrera les boissons alcooliques rendues aussi adoucissantes que possible; on donnera des infusions émollientes qui continueront la diurèse que produit l'alcool et calmeront l'irritation gastro-intestinale.

Recherche du poison. — Pour la recherche du poison on suivra la méthode de Stas. Toutefois, au lieu d'employer l'éther, il serait préférable de faire usage du chloroforme, dans lequel la vératrine est encore plus soluble que dans l'éther. Husemann a pu extraire cet alcaloïde des organes d'un lapin qui était mort deux heures après avoir reçu 1/2 centigramme.

Réactions caractéristiques. — Nous avons donné plus haut les réactions qui permettent de caractériser la vératrine. Nous prions le lecteur de se reporter à l'article : *Propriétés chimiques et physiques* de la vératrine (page 672).

VICINE.

La vicine accompagne la convicine dans les semences de la vesce *Vicia sativa;* elle a été isolée par H. Ritthausen. On lui donne pour formule $C^{56}H^{51}Az^{11}O^{42}$.

Propriétés chimiques et physiques. — La vicine se présente après de nombreuses cristallisations dans l'alcool à 80 p.c., sous forme d'aiguilles incolores réunies en faisceaux peu solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool ordinaire à froid et presque insolubles dans l'alcool absolu bouillant.

Soumise à l'action de la chaleur, elle commence à perdre de l'eau vers 120°; à 160° elle a perdu 2 molécules d'eau; elle fond vers 180°. Lorsqu'elle est chauffée au bain-marie pendant une demi-heure avec de l'acide sulfurique étendu de 5 parties d'eau, il se sépare peu à peu une matière cristallisée qui constitue le sulfate d'une nouvelle base à laquelle on a donné le nom de divicine, qui cristallise en prismes aplatis.

La vicine est très soluble dans les alcalis, potasse, soude, chaux, baryte, mais peu soluble dans l'ammoniaque.

La potasse en fusion la dédouble en cyanure, ammoniaque, acide gras, volatil.

Une lessive de potasse de densité de 1.1 la transforme en divicine.

La densité de la solution potassique étant plus forte, soit 1.27, il se dégage de l'ammoniaque, en même temps qu'il se produit un corps qui bleuit par le perchlorure de fer et l'ammoniaque.

Les acides dissolvent facilement la vicine. L'alcool précipite des solutions acides des combinaisons cristallisées.

Évaporée avec de l'acide azotique de densité 1.2, elle laisse un résidu coloré sur les bords en un violet intense.

Elle donne avec l'acide mercurique un composé insoluble.

Extraction. — Ritthausen a fait connaître le procédé suivant pour l'extraction de la vicine.

La graine de vesce moulue est épuisée par l'acide chlorhydrique à 2 p. c. La masse est sursaturée par un lait de chaux et filtrée. La vicine se trouve dans le liquide et peut en être précipitée par le sublimé corrosif et par un lait de chaux. On lave le précipité, on le fait bouillir avec de l'eau de baryte, on traite le liquide par l'acide sulfhydrique et on filtre chaud. Il ne reste

plus qu'à éliminer la baryte par le gaz carbonique, à concentrer par évaporation et à séparer par le filtre quelques flocons de matière albuminoïde. On obtient une cristallisation de vicine. Les dernières eaux fournissent ensuite de la convicine.

La graine de vesce fournit environ 30 p. c. de vicine.

VIRIDINE.

La *viridine* se présente à l'état de liquide oléagineux jaunâtre; elle représente la base la plus complexe isolée par Thénius. Son odeur est aromatique, douceâtre. Elle ne se colore pas à l'air et ne se solidifie pas à — 17°; elle bout à 250°, et sa densité à 22° est de 1.024. Elle est à peine soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Ses sels, d'abord gommeux, cristallisent à la longue et présentent souvent une teinte verdâtre, jaunissant à l'air.

Le *chloroplatinate* est une poudre vert brunâtre, insoluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Le *chloromercurate*, facilement soluble dans l'eau bouillante, cristallise par le refroidissement en aiguilles incolores, qui fondent à 35°.

Préparation. — Après avoir purifié les bases pyridiques, on les soumet à un très grand nombre de distillations fractionnées, vingt et plus, et on parvient à en retirer la viridine.

XANTHOXYLINE.

La *xanthoxyline* est fournie par le *Xanthoxylum caribœum* qui est depuis longtemps connu et employé comme fébrifuge par les médecins des Antilles et de la Guyane; elle a été découverte par Heckel et Fr. Schlagdenhauffen.

Propriétés chimiques et physiques. — La xanthoxyline est un produit cristallisé. Elle est azotée et brûle sans résidu sur la lame de platine. L'acide azotique la colore en rouge vif. La solution nitrique évaporée au bain-marie, traitée par une goutte de chlorure stanneux, ne se colore pas en violet comme la brucine. Les acides chlorhydrique et sulfurique sont sans action sur elle.

L'acide sulfurique concentré, mélangé de bichromate de potasse, de bioxyde de manganèse ou d'oxyde pur de plomb donne naissance à une coloration violette analogue à celle de la strychnine additionnée d'une trace de sélénium. L'acide sulfurique concentré la colore en bleue. Une solution alcoolique de brome fournit une coloration bleu foncé, qui se maintient fort longtemps.

Extraction. — On épuise l'écorce par l'éther de pétrole ou l'éther ordinaire qui lui enlève une quantité considérable de chlorophylle, de corps gras et de cire en même temps qu'un produit cristallisé. On reprend l'écorce par l'alcool, on distille l'alcool et on traite l'extrait par l'eau et la chaux. On évapore à siccité. La masse est reprise par l'alcool bouillant, qui laisse après plusieurs purifications la xanthoxyline cristallisée.

Action physiologique. — La solution aqueuse de xanthoxyline injectée par voie hypodermique à la dose de 5 milligrammes à une grenouille de taille moyenne produit rapidement une paralysie générale. Les fonctions respiratoires et circulatoires cessent et la mort survient au bout d'une demi-heure. Les cobayes et les lapins soumis au même traitement succombent dans des conditions identiques.

Réactions spéciales pour caractériser les alcaloïdes.

Il n'existe pas de réactif unique permettant de déterminer d'une manière positive et certaine qu'un corps est un alcaloïde.

On doit avoir recours à une série de réactions spéciales et caractéristiques pour déterminer la nature de pareils corps.

Avant tout, il est nécessaire de constater la présence de l'azote dans le corps auquel on suppose la fonction alcaloïdique. Dans ce but, on prend une petite quantité de la substance à analyser. On la sèche et on la chauffe avec un peu de sodium. Le résidu refroidi est repris par l'eau, on filtre, et au liquide filtré on ajoute quelques gouttes d'une solution d'un sel ferreux et d'un sel ferrique, puis de l'acide chlorhydrique en léger excès. Il y a formation de bleu de Prusse.

Tout alcaloïde doit donner cette réaction, mais elle démontre simplement que la substance est azotée.

Les alcaloïdes ont une réaction alcaline; ils font passer au bleu la teinture de tournesol rougie par un acide. Ce caractère n'a cependant pas une valeur absolue, car certains corps qualifiés alcaloïdes, la colchicine entre autres, n'ont aucune action sensible sur le tournesol et ne manifestent, par conséquent, aucune propriété basique, la basicité étant ainsi entendue.

Nous avons vu, en parlant des propriétés générales des alcaloïdes, qu'ils étaient ordinairement peu solubles dans l'eau, que leurs chlorhydrates étaient solubles dans l'alcool, et que leurs sulfates, phosphates et sels organiques étaient solubles dans l'eau et souvent dans l'alcool. Mais ces divers caractères ne sauraient encore être considérés comme absolus et par conséquent ne peuvent servir exclusivement à caractériser ces corps.

Il est donc nécessaire, après avoir constaté l'azote dans le corps que l'on étudie, de faire réagir sur lui les réactifs que nous indiquons ci-dessous.

Acide métatungstique. — Scheibler a indiqué cet acide comme réactif des alcaloïdes. On emploie le tungstate de soude auquel on ajoute une petite quantité d'acide phosphorique. Le tungstate de soude s'obtient de la manière suivante : On ajoute peu à peu de l'anhydre tungstique ou du walfram pulvérisé à son poids de carbonate sodique en fusion. On reprend la masse fondue par l'eau. On peut aussi dissoudre l'acide tunsgtique en poudre dans une solution concentrée de carbonate sodique chauffée à 60 ou 80°. Il cristallise en lames orthorombiques nacrées, très minces; il possède une réaction alcaline.

Ce réactif se conduit à peu près comme le phosphomolybdate de soude dont il sera parlé plus loin.

Ce réactif, d'après l'auteur, possède au plus haut degré la propriété de

précipiter les alcaloïdes; il enlève complètement le plus grand nombre d'entre eux à leurs solutions même acides; il précipite encore une liqueur ne renfermant que 1/200,000 de strychnine ou 1/100,000 de quinine. Les composés qu'il forme sont d'abord floconneux, ils deviennent denses avec le temps. Il est fâcheux qu'il précipite un grand nombre de matières organiques autres que les alcaloïdes.

Acide picrique. — Il donne, avec certains alcaloïdes, des précipités amorphes, avec d'autres, des précipités cristallins; mais il est loin de précipiter tous les alcaloïdes. Ainsi, il ne précipite pas la caféine, la théobromine, l'atropine, l'aconitine, la morphine, la codéine, la conicine, la colchicine, et la solanine.

Guinon indique le procédé suivant pour la préparation de cet acide : Dans une capsule ou terrine de grès dont la capacité doit être au moins triple du volume des matières employées, on met d'abord trois parties d'acide azotique du commerce à 36°, dont on élève la température à 60°c., l'on retire la capsule du feu et, au moyen d'un tube de verre effilé à son extrémité inférieure que l'on fait plonger dans l'acide, on verse peu à peu une partie d'huile de goudron. Chaque addition d'huile qui traverse l'acide chaud produit immédiatement une vive réaction d'où résultent échauffement de la masse et dégagement avec effervescence d'acide carbonique et de bioxyde d'azote.

Si le liquide menace de s'extravaser, on cesse de verser de l'huile et on le tempère par l'addition d'un peu d'acide froid. Lorsque toute l'huile qu'on a dessein de transformer est employée, la majeure partie est déjà convertie en acide picrique, mais il en reste encore beaucoup dans un état intermédiaire sous forme d'une matière résineuse rougeâtre. Pour compléter autant que possible la transformation, on ajoute trois nouvelles portions d'acide azotique; on porte le liquide à l'ébullition et l'on évapore jusqu'à consistance sirupeuse en ayant soin de ne pas laisser la matière se dessécher. Sans cette précaution, elle s'enflammerait et brûlerait avec intensité.

On peut encore préparer l'acide picrique en opérant à froid le mélange d'une partie d'huile de houille avec 2 parties d'acide azotique. Il y a également alors production de chaleur, dégagement d'acide carbonique et d'oxyde d'azote; mais l'effervescence est moins vive que dans le premier cas; il se produit peu de vapeurs nitreuses et l'on obtient ainsi une matière résineuse gluante que l'on doit traiter à chaud par l'acide azotique et faire évaporer comme précédemment.

Le liquide sirupeux obtenu dans ces deux cas se prend par refroidissement en une masse pâteuse, jaunâtre, dont le poids est environ le sixième des matières employées. Il se compose d'acide picrique, d'un peu de matière rési-

neuse et d'acide azotique. On sépare l'acide picrique en faisant bouillir la masse dans l'eau qui le dissout et on l'abandonne ensuite par le refroidissement à l'état cristallisé. Pour l'obtenir chimiquement pur, on le combine à l'ammoniaque. On le précipite par l'acide chlorhydrique et on fait cristalliser. L'acide se présente sous forme de cristaux transparents d'un jaune citron clair.

Acide phosphoantimonique. — On doit à Schulze la connaissance de ce réactif. Sa sensibilité a été déterminée pour différents alcaloïdes ; elle est moins grande que celle du phosphomolybdate de soude, qui doit lui être préférée. Cependant, pour l'atropine, le réactif phosphoantimonique se conduit d'une façon spéciale. Les solutions au millième abandonnent un précipité blanc, soluble en partie quand on chauffe, mais se reprécipitant bientôt presque en totalité. La réaction est assez nette avec des solutions diluées au 5/1,000.

Pour préparer ce réactif, on ajoute goutte à goutte du perchlorure d'antimoine à une solution de phosphate de soude. Trois parties de phosphate de soude demandent une partie de chlorure antimonique. On s'en sert en le versant dans une solution d'alcaloïde préalablement acidulée avec l'acide sulfurique. Les précipités sont amorphes et généralement blancs. Celui de brucine rougit sous l'influence de la chaleur et redevient blanc lorsqu'on maintient la chaleur.

Acide phosphomolybdique. — Ce nouveau réactif a été conseillé par Sonnenschein. Il précipite toutes les bases organiques. Les précipités sont, en général, peu solubles dans l'alcool, l'éther, les acides minéraux étendus, à l'exception toutefois de l'acide phosphorique étendu. L'acide azotique concentré les dissout partiellement à l'ébullition.

Voici comment Sonnenschein fait préparer le réactif : On commence par précipiter le molybdate d'ammoniaque par le phosphate de soude ; on lave soigneusement le précipité jaune, on le délaye dans l'eau et on le fait chauffer avec du carbonate de soude jusqu'à parfaite dissolution. On évapore à siccité et on calcine afin de chasser l'ammoniaque. Si, par suite de cette calcination, il y a réduction partielle, on calcine de nouveau la masse après l'avoir, au préalable, arrosée d'acide nitrique. Cela fait, on chauffe avec de l'eau distillée, on ajoute de l'acide azotique jusqu'à réaction fortement acide, puis de l'eau en quantité suffisante pour que 11 parties de liquide contiennent une partie de substance saline. On obtient ainsi un liquide d'un jaune doré qu'on a soin de conserver à l'abri des vapeurs ammoniacales.

Cette dissolution fournit un précipité pour peu qu'elle soit en présence d'une trace d'ammoniaque, d'un alcaloïde ou de l'un de ses sels.

Acide tannique. — L'acide tannique précipite un grand nombre d'alcaloïdes, mais il précipite d'autres substances. Les précipités sont solubles dans l'alcool; on peut en dégager l'alcaloïde par l'action de l'oxyde de plomb humide.

On suit généralement le procédé indiqué par Pelouze pour préparer le tannin.

L'extraction se fait dans un appareil à déplacement à froid. L'allonge cylindrique est terminée par deux tubulures étroites dont l'une est fermée par un tampon fait en coton et se trouve fixée sur un flacon bitubulé; la seconde tubulure est fermée par un bouchon; on remplit les deux tiers de l'allonge avec de la noix de galle grossièrement pulvérisée; puis on y verse un mélange de 9 parties d'éther et de 1 partie d'eau, de manière à couvrir la substance solide d'une colonne liquide de quelques centimètres.

Après vingt-quatre heures de contact et après avoir agité le mélange on laisse écouler le liquide dans le vase inférieur en mettant la tubulure supérieure de l'allonge en communication avec la tubulure latérale du vase, au moyen d'un tube en caoutchouc. Le liquide se partage en deux couche, dont l'inférieure est une solution épaisse et sirupeuse de tannin dans l'éther un peu hydraté, la supérieure une solution très étendue de tannin et d'acide gallique dans l'éther. On décante la couche supérieure, tandis que l'inférieure, lavée avec un peu d'éther, est évaporée au bain-marie ou à l'étuve dans des vases plats. Le tannin reste sous forme d'une masse jaunâtre boursouflée, amorphe, friable, que l'on peut purifier en redissolvant dans très peu d'eau, ajoutant de l'éther, évaporant la couche sirupeuse qui se sépare, et séchant de 120° à 130°.

Brome, chlore et iode. — Le brome et le chlore donnent avec les alcaloïdes des produits de substitution; les nouvelles bases forment avec les acides des produits définis et cristallisables, présentant une constitution identique à celle des alcaloïdes dont ils dérivent. Dans les conditions où se produisent les bases chlorées ou bromées, elles sont à l'état de chlorhydrates ou de bromhydrates de l'alcaloïde chloré ou bromé. (Laurent, Hofmann.) L'iode donne ordinairement des produits d'addition qui, par action de la potasse ou de l'oxyde d'argent abandonnent la totalité de leur iode. On peut cependant obtenir des produits de substitution comme avec le chlore et le brome, mais la substitution va moins loin et le produit formé se dissocie facilement. Généralement l'iode donne avec les alcaloïdes des iodures d'iodhydrates de la base.

Chlorure d'or. — Le chlorure d'or fournit avec les alcaloïdes des chloraurates souvent décomposés par l'action de la lumière et quelquefois par l'action de l'eau chaude.

Pour préparer le chlorure d'or, on prend : or laminé, acide nitrique à 1.32, 10 parties de chacun, acide chlorhydrique à 1.17, 30 parties. On chauffe et on évapore au bain de sable jusqu'à ce que des traces de chlore commencent à se dégager. Par le refroidissement, le chlorure d'or se prend en une masse solide et cristalline.

Chlorure de platine. — Ce sel précipite presque tous les alcaloïdes. Comme les composés platiniques qui se forment avec certains alcaloïdes sont assez solubles, il importe d'opérer avec des solutions concentrées. Le chlorure de platine s'obtient en faisant dissoudre ce corps dans l'eau régale, évaporant et laissant cristalliser. On hâte la dissolution en opérant sous une légère pression.

Les chloroplatinates d'alcaloïdes ont une grande importance, le poids de platine permettant de déterminer l'équivalent de l'alcaloïde.

Nous empruntons à Dragendorff la liste suivante, qui permet de différencier l'alcaloïde par le poids de platine qu'il laisse à l'incinération.

Cent parties de précipité platinique bien sec laissent par calcination les poids de platine suivants :

Strychnine	18.16	(Nickolson et Abel).
Brucine.	16.52	(Varrentrapp et Will).
Curarine	32.65	(Preyer).
Quinine.	26.26	(Gerhardt).
Quinidine	27.38	(Hesse), le précipité ayant été primitivement séché à 130°.
Cinchonine	27.36	(Hlassivetz).
Caféine	24.58	(Nickolson).
Théobromine	25.55	(Keller).
Pipérine.	12.70	(Northeim).
Berbérine	18.11	(Fleitmann).
Morphine	19.52	(Liebig).
Narcotine	15.72 — 15,95	(Wertheim).
Codéine	19.11	(Anderson).
Narcéine.	14.52	(Hesse).
Papavérine	17.82	(Merck).
Thébaïne	18.71	(Anderson).
Delphine	17.40	(Erdmann).
Nicotine.	34.25	(Barral).
Conicine	29.38	(Ortigosa).

Cyanure d'argent et de potassium. — Ce réactif est difficile à conserver.

Aussi ne doit-on le préparer qu'au moment de s'en servir. Pour que les résultats soient satisfaisants, il faut que l'alcaloïde soit aussi neutre que possible. Le réactif doit être employé en excès.

On le prépare en dissolvant dans un excès de cyanure de potassium du cyanure d'argent récemment précipité.

Cyanure double de cuivre et de potassium, *ferricyanure de potassium*, *ferrocyanure de potassium*, *nitroprussiate de soude*, *sulfocyanure de potassium*. — Ces divers corps précipitent un certain nombre d'alcaloïdes. On ne doit pas dans les recherches les négliger.

Le *cyanure double de cuivre et de potassium* s'obtient en versant une solution de sulfate de cuivre dans une autre de cyanure de potassium en excès. Il cristallise en rhomboïdes blancs transparents, très solubles.

Le *ferricyanure de potassium* se prépare en faisant passer un courant de chlore dans un soluté de ferrocyanure de potassium et évaporant ensuite ou en faisant bouillir le même soluté avec de la potasse et puis avec du peroxyde de plomb.

Le *ferrocyanure de potassium* peut s'obtenir en faisant bouillir le bleu de Prusse dans un soluté de potasse jusqu'à disparition de la couleur bleu et concentrant la liqueur pour la faire cristalliser.

Le *nitroprussiate de soude* se forme en attaquant le ferrocyanure de potassium pulvérisé par deux parties d'acide azotique étendu de son volume d'eau au bain-marie, agitant constamment, saturant par du carbonate de soude. Quand la réaction a cessé, chauffant, ajoutant un volume d'alcool à 86° égal au liquide, faisant bouillir, filtrant et laissant refroidir. Il se présente sous forme de prismes rouges rubis.

Le *sulfocyanure de potassium* ou prussiate de potasse sulfuré se prépare en chauffant dans un creuset un mélange de deux parties de cyanure de fer et de potassium et une partie de soufre jusqu'à fusion complète.

Iodure double de bismuth et de potassium. — D'après Draggendorff qui le signale, ce réactif est d'une très grande sensibilité. Il précipite les alcaloïdes en solution dans de l'eau aiguisée d'un peu d'acide sulfurique. Le précipité se forme à la condition que la liqueur ne contienne pas d'alcool en quantité sensible, ni d'éther, ni d'alcool amylique.

On le prépare en faisant dissoudre à chaud l'iodure de bismuth dans une solution concentrée d'iodure de potassium ; on y ajoute ensuite autant d'iodure de potassium qu'il en a fallu pour obtenir la solution.

Iodure double de cadmium et de potassium. — Marmé a conseillé ce réactif. Les précipités qu'il forme se dissolvent dans l'alcool et dans un excès de précipitant.

On l'obtient en dissolvant à chaud l'iodure de cadmium dans une solution concentrée d'iodure de potassium.

Iodure double de mercure et de potassium. — On l'appelle réactif de Mayer, du nom de son inventeur.

Il précipite les sels neutres des alcaloïdes soit en blanc, soit en jaune clair, les précipités sont tantôt amorphes, tantôt cristallins.

La limite de sensibilité de ce réactif est variable avec les différents alcaloïdes. Il se conduit d'une manière caractéristique avec la nicotine et la conicine. Mayer a proposé l'emploi d'une solution titrée de ce réactif pour doser volumétriquement les alcaloïdes.

Dragendorff n'est pas d'accord avec Mayer pour les chiffres de dosage donnés par cette méthode. .

Le réactif de Mayer se prépare en faisant dissoudre dans un litre d'eau 13gr546 de chlorure mercurique et 49gr80 d'iodure de potassium.

Iodure de potassium ioduré. — On doit sa connaissance à Bouchardat ; il porte son nom. Il donne, avec la plupart des alcaloïdes, des précipités bruns.

La teinte du précipité n'est point la même avec tous les alcaloïdes. L'examen de ces précipités a permis à Hilger d'en différencier certains.

Ces précipités sont solubles dans l'alcool ; cependant, la solution alcoolique de berbérine précipite par la solution alcoolique d'iode, ce qui a conduit Fresénius à examiner spécialement ce précipité.

Il contient : iode, 10 grammes ; iodure de potassium, 20 grammes ; eau distillée, 500 grammes.

Iodure double de zinc et de potassium. — Ce réactif précipite la plupart des alcaloïdes ; mais il est sans action sur la morphine, la nicotine, la conicine et la caféine. La narcéine laisse déposer peu à peu de longs cristaux très ténus qui se colorent en bleu après vingt-quatre heures.

On le prépare en faisant bouillir une solution d'iodure de potassium et d'iodure de zinc. On laisse refroidir et cristalliser.

Potasse et soude. — Les alcaloïdes laissent dégager des ammoniaques composées lorsqu'on les distille avec la potasse ou la soude.

Sublimé corrosif. — Donne généralement, avec les chlorhydrates d'alcaloïdes, des précipités blancs ; ordinairement ces précipités, très peu solubles dans l'eau froide, se dissolvent dans l'eau bouillante et s'en séparent cristallisés par le refroidissement.

On a fait agir, sur les alcaloïdes, un grand nombre d'autres réactifs; mais l'action de ces corps, utile pour différencier les alcaloïdes entre eux, n'indique absolument rien quant à leur fonction ; nous n'en parlerons donc pas ici.

Enfin, les alcaloïdes agissent sur la lumière polarisée ; mais ce caractère, bien que très général, n'est pas constant.

Après avoir constaté qu'une substance contenant de l'azote, possédant une réaction alcaline, se combinant aux acides pour donner des composés définis et cristallisables, précipite par certains des réactifs indiqués ci-dessus, on peut admettre qu'elle possède certainement la fonction alcaloïdique.

Appareils pour l'extraction des alcaloïdes.

MODE OPÉRATOIRE.

Alcaloïdes solides.— Lorsqu'on opère en petit, on peut se servir de l'appareil ci-dessous (fig. 1). La substance végétale, grossièrement pulvérisée, est épuisée soit par l'ammoniaque, soit par une solution légèrement acidulée à chaud ou à froid à volonté.

Pour beaucoup d'alcaloïdes, il est avantageux d'opérer rapidement et de ne pas laisser ces corps trop longtemps exposés à l'action de l'air, de l'humidité, de la chaleur, des alcalis.

Pour éviter ces causes d'altération on a eu recours aux procédés suivants :

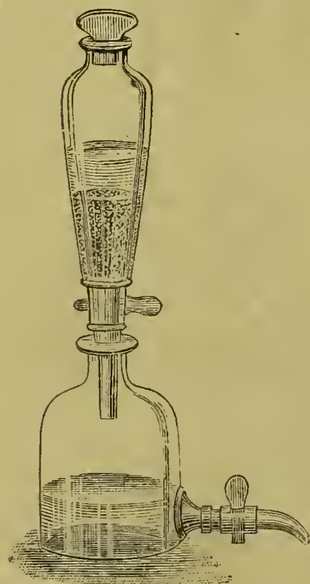


Fig. 1.

a. Le végétal convenablement divisé est traité par une solution légèrement acidulée à chaud, ou si l'on veut à froid. La liqueur, après refroidissement, est filtrée, additionnée de chloroforme et d'un excès de potasse; par agitation l'alcaloïde devenu libre passe en solution dans le chloroforme. Après un repos suffisant on sépare ce liquide, on évapore à l'air libre ou par distillation. Il est toujours utile de filtrer le chloroforme sur un filtre de papier. Le peu d'humidité qui se trouve inévitablement entraînée lors de la décantation est arrêtée par le papier et l'on obtient, grâce à cette précaution, un produit plus pur et mieux cristallisé. Inversement, on peut, si l'on veut, éviter l'évaporation ou la distillation du chloroforme, agiter ce dissolvant qui

contient l'alcaloïde libre avec un peu d'eau acidulée; le sel d'alcaloïde se reforme alors et l'alcali passe du chloroforme dans l'eau.

A la potasse, on peut parfois utilement substituer l'ammoniaque.

Le chloroforme sépare l'alcaloïde et un peu d'ammoniaque, mais ce dernier corps disparaît par l'évaporation.

Alcaloïdes volatils. — La marche à suivre pour obtenir les alcaloïdes volatils est la suivante : La plante, réduite en poudre grossière, est mêlée dans une grande cornue avec une solution concentrée de potasse ou de soude : on distille au bain de sable tant que le liquide distillé est alcalin. Le produit distillé est neutralisé par de l'acide sulfurique ou de l'acide oxalique étendu et l'on évapore en consistance sirupeuse.

On traite le résidu d'évaporation par l'alcool qui dissout le sulfate ou l'oxalate d'alcaloïde.

Par évaporation, on obtient le sel cristallin. Il est alors mélangé à une solution concentrée de potasse en présence d'un volume à peu près égal d'éther. La couche éthérée est décantée, évaporée, ou plutôt distillée au bain-marie. On déshydrate la base en la mettant en contact avec des fragments de potasse et on rectifie dans l'hydrogène ou mieux dans le vide.

Les principales dispositions d'appareil qu'on peut utiliser pour l'extraction des bases salifiables sont les suivantes, qui ont pour but d'obtenir un épuisement total avec une petite quantité de liquide :

1° L'appareil à déplacement continu de Payen (fig. 2).

Le liquide extracteur est dans le ballon *b*, il monte à l'état de vapeur par le tube *t*, se condense dans la boule et retombe sur la matière à épuiser dans l'allonge *a*.

L'appareil de Damoiseau modifié par Guichard (fig. 3).

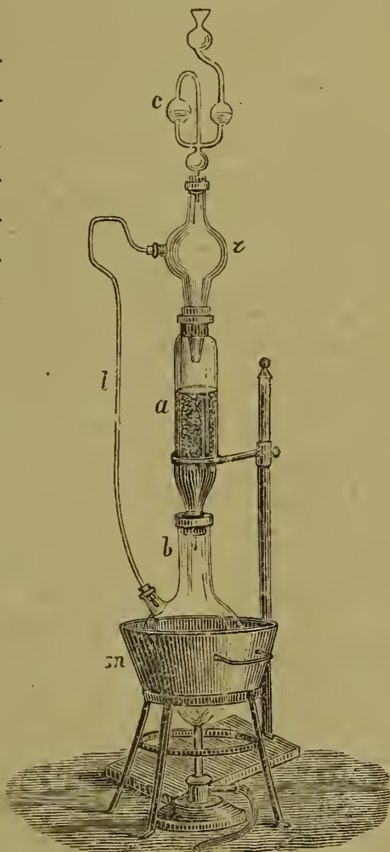


Fig. 2.

Cet appareil présente plusieurs avantages, entre autres un faible volume, car il est, en réalité, renfermé en entier dans le ballon lui-même.

Le tube contenant la matière se trouve au milieu de la vapeur du liquide.

Soit A le ballon; le tube B qui contient la matière est retenu, grâce à sa forme largement évasée à la partie supérieure et grâce à la disposition donnée au

col du ballon A, disposition facile à obtenir à la lampe avec un ballon ordinaire.
F est un réfrigérant qui suffit à empêcher toute perte de vapeur.

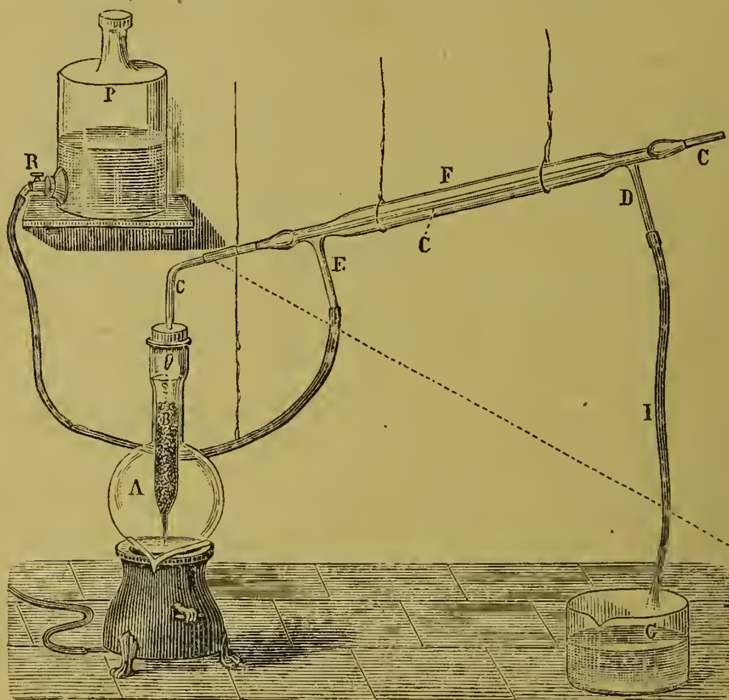


Fig. 3.

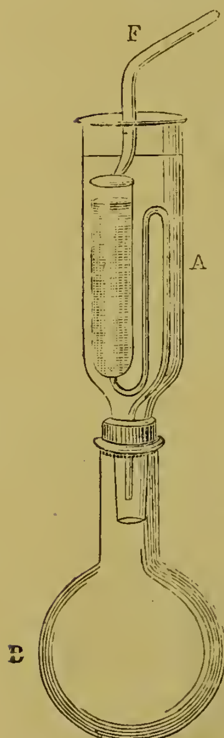


Fig. 4.

On peut encore employer l'appareil figuré ci-contre (fig. 4). Le liquide est dans le ballon B. Quand on chauffe, il passe à l'état de vapeur dans l'allonge A fermée par un bouchon à sa partie supérieure, et dans le tube *f* qui est relié à un réfrigérant ascendant. La vapeur condensée retombe dans le tube central, où elle reste jusqu'à ce que qu'il soit suffisamment plein pour que ce tube recourbé fonctionne comme siphon.

Au point de vue de l'extraction, on peut diviser les alcaloïdes en trois classes :

La première comprendra les bases fixes solubles dans l'alcool et à peu près insolubles dans l'eau.

La seconde contiendra des bases fixes solubles à la fois dans l'alcool et dans l'eau.

Dans la troisième classe, on placera les bases volatiles.

Dissolvants pour l'extraction des alcaloïdes.— Le choix des dissolvants pour l'extraction des alcaloïdes a une très

grande importance dans l'industrie. L'alcool, nous l'avons vu, a la propriété de bien dissoudre les alcaloïdes; malheureusement, son prix de revient ne permet pas de l'employer; habituellement, on le remplace par les huiles lourdes de houille ou de schiste.

Pour retirer de leur usage les résultats les plus avantageux, Barry conseille de faire subir à ces substances un traitement spécial.

Il soumet ceux de ces liquides dont la densité est égale à 0.800 à l'action de 5 p. c. d'oxychlorure d'antimoine et de 0.5 p. c. de tartrate neutre de potasse. Après vingt-quatre heures, le mélange est distillé à la vapeur et l'on obtient un liquide léger préférable à la benzine, pour les usages du commerce, et ayant une densité égale à 0.720. Ce liquide peut servir à l'extraction des alcaloïdes.

Les liquides dont la densité est voisine de 0.860 sont traités par 8 ou 10 p. c. d'acide sulfurique concentré, fortement agités, décantés, lavés à l'eau de chaux, réservés pour être refroidis à 0° pendant les froids de l'hiver, ce qui amène la séparation de la paraffine. On sépare l'huile par égouttage et par pression graduée.

Les huiles lourdes sont traitées une deuxième fois par l'acide sulfurique, décantées, lavées avec un léger excès de solution de soude, redistillées et livrées aux fabricants de sulfate de quinine.

Nous ferons remarquer qu'on ne peut pas employer indistinctement toutes les huiles lourdes. Pour extraire les alcaloïdes du quinquina, par exemple, les huiles de schiste sont celles qui semblent donner les meilleurs résultats.

D'après Boiraux et Léger, les produits distillés de la houille, vendus dans le commerce sous le nom de benzine, sont des agents de dissolution des alcaloïdes qui ne laissent rien à désirer. Ces produits dissolvent un grand nombre d'alcaloïdes et ont, sur l'alcool, cet avantage sérieux d'être à peu près sans action sur les produits complexes qu'on désignait autrefois et qu'on désigne parfois encore, faute de mieux, sous le nom d'extractif. On obtient du premier coup des solutions très peu colorées et par conséquent des alcaloïdes presque purs sans avoir recours aux cristallisations répétées et à l'emploi du noir animal.

Les corps qui se dissolvent dans ces benzines ne sont pas tous susceptibles de se déposer sous forme de cristaux par l'évaporation du véhicule, et même pour ceux qui jouissent de cette propriété il y a souvent avantage à les faire passer dans une liqueur acide et à les précipiter ensuite : on obtient ainsi des produits d'une blancheur parfaite.

Un certain nombre d'alcaloïdes, tels que la strychnine, la cinchonine, sont

insolubles ou très peu solubles dans ce dissolvant. Il suffit alors de remplacer les benzines, huiles légères, par des huiles lourdes.

C'est ainsi que, dans la préparation du sulfate de quinine, on emploie exclusivement les huiles lourdes, ces huiles possédant un pouvoir dissolvant très supérieur aux produits légers.

Pour Boiraux et Léger, cette différence de propriétés, ce pouvoir dissolvant spécial est dû uniquement à la présence de l'acide phénique.

Partant de ce fait, ils additionnèrent d'acide phénique des benzines qui devinrent ainsi aptes à dissoudre des alcaloïdes sur lesquels elles ne possédaient aucune action. En ajoutant à de la benzine 1/20 de phénol on dissout en grande quantité et à froid la strychnine et la cinchonine.

Les auteurs firent leurs essais : 1° avec des benzines bouillant de 50 à 100° ; 2° avec des benzines ordinaires bouillant de 80 à 120° ; 3° avec les mêmes benzines additionnées de 5 p. c. de phénol.

MM. Boiraux et Léger ont préparé dans ces conditions un certain nombre d'alcaloïdes.

Une précaution sur laquelle on ne saurait trop insister, est de ne faire agir ces dissolvants que sur des matières desséchées avec le plus grand soin.



BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie est divisée en deux parties. La première comprend tous les auteurs et savants qui se sont occupés des alcaloïdes au point de vue chimique et toxicologique ; la seconde renferme tous les travaux de physiologie, thérapeutique, matière médicale, pharmacologie, médecine légale, qui ont été consacrés à ces corps.

Généralités.

Allen. Frésénius, Zeit. für. Anal. Chem., t. XXI, p. 152.

André. Action de l'acide chromique sur les alcalis végétaux. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XLI, p. 341.

Beilsten. Handbuch der organ. Chem., p. 1890.

Berthelot et Yngfleisch. Traité élémentaire de chimie organique, t. II, p. 280.

Boiraux et Léger. Emploi des huiles lourdes pour l'extraction des alcaloïdes. Répert. de pharm., 1874.

E. Bourgoin. Des alcalis organiques. Thèse de l'école de pharmacie, 1869.

Brett. Action de l'acide iodique sur les alcalis végétaux. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XXVII, p. 116.

Brociner. Sur quelques réactions d'alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim. 5e série, t. XVIII, p. 204.

Cazeneuve. Extraction et recherche des alcaloïdes. (Paris, Ch. Delahaye, libraire.)

— Recherches des alcaloïdes au moyen de la chaux et de l'éther. Journ. de Pharm. et de Chim., 4e série, t XXIII, p. 201.

Cazeneuve et Caillot. Digesto distillateur pour l'extraction des principes immédiats. Journ. de Pharm. et de Chim., 4e série, t. XXV, p. 265.

Chibret et Izarn. Nouveau mode d'emploi du réactif iodé ioduré, dans la recherche des alcaloïdes. Journ de Pharm. et de Chim., 5e série, t. XVIII, p. 204.

Chassaing. Encyclopédie chimique, alcaloïdes naturels. (Paris, veuve Ch. Dunod, éditeur.)

Dorvault. Officine. (Paris, 1880.)

Dragendorff. Emploi de l'iodure de bismuth et de potassium. Zeit. f. Chem., 1866.

— Manuel de toxicologie.

Erdmann et Uslar. Ann. der Chem. u. Pharm., t. CXX, p. 121.

Fleury.. Remarque sur le dosage des alcaloïdes par la méthode optique. Journ. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. X, p. 24.

Fraude. Spectre d'absorption de certains alcaloïdes. Ber., t. XII, p. 1558.

Hager. Emploi de l'acide picrique. Frésénius, Zeit., t. IX, p. 110.

Hoogewerff et van Dorp. Oxydation de quelques produits azotés par le permanganate de potasse. Bull. chim., t. XXX, p. 462, et t. XXXII, p. 230.

How. Produits obtenus par la décomposition des alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XXVII, p. 233.

— Sur quelques produits basiques obtenus dans la décomposition des alcaloïdes. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXIX, p. 487.

Jörgensen. Combinaisons des alcaloïdes avec l'iode. Zeit. f. Chem., 1869, p. 676.

Kemp. Emploi de l'acide picrique. Ann. der Chem. u. Pharm., t. XL, p. 317.

Kirchmann. Préparation des alcaloïdes au moyen de leurs aluns. Journ. de Pharm. et de Chim., 4e série, t XXVII, p. 506 et t. XXIX, p. 272.

W. Kœnigs. Studien über die Alkaloïde. München, F. Straub, 1880.

Laurent. Action des alcalis chlorés sur la lumière polarisée. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XII, p. 235.

— Sur les alcaloïdes chlorés et bromés. Idem, t. XIV, p. 456.

MANGINI. Iodure double de bismuth et de potassium employé comme réactif des alcaloïdes. Bull. Chim., t. XXXVIII, p. 670.

MAYER. Dosage des alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XLVI, p. 124.

— Essai des alcaloïdes. Idem, 4e série, t. XVIII, p. 330.

MARMÉ. Iodure double de mercure et de potassium comme réactif des alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 4e série, t. VIII, p. 209.

MERCK. Mémoire sur les alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 1re série, t. XVI, p. 380.

NESSLER. Action du bi-iodure de mercure sur l'ammoniaque et les alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XXXIV, p. 443.

OPPERMANN. Actions des bicarbonates alcalins sur les alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. VIII, p. 342.

— Réactions des alcalis végétaux. Idem, 3e série, t. IX, p. 68.

OUDEMANS. Influence que les agents de dissolution optiquement inactifs exercent sur le pouvoir rotatoire des matières spécifiquement actives. Journ. de Pharm. et de Chim., 4e série, t. XVIII, p. 251.

— Lois qui régissent les actions exercées par les acides sur les pouvoirs rotatoires des alcaloïdes, Idem, 5e série, t. VIII, p. 390.

PELLETIER. Action de l'iode sur les bases organiques salifiables. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. LXIII, p. 164.

PELOUZE et FREMY. Traité de chimie générale. (Paris. Victor Masson.)

PENTENKOFER. Solubilité de certains alcaloïdes dans les huiles grasses. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XXXV, p. 394.

PRESCOTT. Amer. Chem. Journ., t. II, p. 294.

QUESNEVILLE. Moniteur scientifique.

RABUTEAU. Éléments de toxicologie et de médecine légale. (Paris, Lauwereyns.)

SCHEIBLER. Emploi de l'acide phosphotungstique. Frésénius, Zeit., t. XII, p. 315.

SCHIFF. Rapprochement entre les alcaloïdes et les bases alcooliques. Ber., t. XI, p. 834.

SCHWARZENBACH. Emploi du platino-cyanure de potassium. Jahr, 1859, p. 393.

SKEY. Emploi du sulfocyanate de potasse. Jahr, 1868, p. 747.

SONNENSCHEIN. Emploi de l'acide phosphomolybdique. Ann. der. Chem. u. Pharm, t. CIV, p. 45.

SOUBEIRAN. Traité de pharmacie théorique et pratique. (Paris, Victor Masson.)

TATTERSALL. Sur les alcaloïdes. Bull. Chim., t. XXXV, p. 638.

TRIPIER. Association des alcaloïdes aux corps gras. Journ. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. VIII.

TYKŒINER. Lois qui régissent le pouvoir rotatoire des alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. VIII, p. 390.

DE VRY. Réactifs des alcaloïdes. Journ. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. XXXVIII, p. 469.

WAGNER. Combinaison des alcaloïdes avec l'iode. Jahr, 1861, p. 867.

WURTZ. Alcaloïdes naturels. Dictionnaire de Chimie. (Paris, Hachette et Cie.)

CL. BERNARD. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. (Paris, Baillère et Cie.)

A. BOUCHARDAT. Nouveau formulaire magistral. (Paris, Félix Alcan.)

— Traité de matière médicale.

CAZIN. Traité pratique et raisonné des plantes médicales indigènes. (Paris, P. Asselin.)

DECHAMBRE. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicinales. (Paris, G. Masson et Asselin et Cie.)

DUJARDIN-BEAUMETZ. Dictionnaire de thérapeutique. (Paris, Octave Doin.)

FONSAGRIVES. Traité de matière médicale ou pharmacologie, physiologie et technique des agents médicamenteux.

F. GOMEZ. Étude thérapeutique des médicaments modernes.

GAULTIER DE CLAUBRY. Manuel complet de médecine légale. (Paris, J.-B. Baillère et fils.)

J.-C. GLONER. Nouveau dictionnaire de thérapeutique. (Paris, Baillère et fils.)

GUIBERT. Histoire naturelle et médicale des nouveaux médicaments. (Bruxelles, Manceaux.)

GUIBOURT. Histoire des drogues simples. (Paris, J.-B. Baillère.)

— Pharmacopée raisonnée ou traité de pharmacie. (Paris, J.-B. Baillère.)

GUBLER et LABBÉ. Commentaires thérapeutiques du Codex médicamentarius. (Paris, J.-B. Baillère.)

G. HECKEL. Histoire médicale et pharmaceutique des principaux agents médicamenteux. (Bruxelles, H. Manceaux.)

JACCOUD. Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques. (Paris, J.-B. Baillère.)

JEANNET. Formulaire officinal et magistral international. (Paris, J.-B. Baillère.)

MERAT et DE LENS. Dictionnaire universel de matière médicale. (Bruxelles, Hauman.)

NYSTEN. Dictionnaire de médecine, de chirurgie et de pharmacie.

ORFILA. Traité des poisons.

A. RABUTEAU. Éléments de thérapeutique. (Paris, Lauwereyns.)

J. ROQUES. Phytographie médicale, histoire des substances héroïques et des poisons. (Paris, B. Cormon et Blanc.)

A. TARDIEU. Étude médico-légale et chimique sur l'empoisonnement. (Paris, J.-B. Baillère.)

TROUSSEAU et PIDOUX. Traité de thérapeutique et de matière médicale. (Paris, Bechet Jeune.)

A. VULPIAN. Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses. (Paris, Octave Doin.)

YVON. Traité de l'art de formuler. (Paris, Asselin et Cie.)

ACHILLÉINE. — De *Planta-Reichenau*, alcaloïde de l'Achillea moschata. Ann. der Chem. u. Pharm., t. CLV, p. 145. — *Zanon*, alcaloïde de l'Achillea millefolium. Mem. dell' Imp. r. Ist Veneto di Sc. ed arti, t. V, p. 2. — *Pupi*. Emploi de l'Achilléine dans les fièvres intermittentes. Bull. de thér., t. XXVIII, p. 463.

ACOLYCTINE. — *Hubschmann*, Alcaloïde de l'Aconitum lycoctonum. Jarh für Chem., 1866, p. 483.

ACONELLINE. — *H.* et *Th. Smith*, Sur une nouvelle substance alcaline découverte dans la racine de l'aconit napel. Journ. de Pharm. et de Chim., 4e série, t. I, p. 142.

ACONINE. — *A. Wright* et *Luff*, Alcaloïdes de l'aconit. Deut. Chem. Gesel, t. XI, p. 1,267.

ACONITINE. — *Benoit* et *Champigny*, Granules d'aconitine cristallisée. Journ. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 406. — *Brandes*, Découverte de l'aconitine. Idem, 1re série, t. VI, p. 47. — *Duquesnel*, Aconitines diverses. Idem, 4e série, t. XXII, p. 180.— *Geiger* et *Hesse*, Découverte de l'aconitine. Idem, 2e série, t. XX, p. 164. — *Des mêmes*, Sur l'aconitine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. VII, p. 276. — *Groves*, Aconitine cristallisée. Bull. de la Soc. Chim., t. VII, p. 539. — *Hottot*, Sur l'aconitine. Journ. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. XLIV, p. 130 et t. XLV, p. 304. — *Jurgens*, Aconitine. Idem, 5e série, t. XVI, p. 177. — *Mandelin*, Réactions de l'aconitine. Idem, 5e série, t. IX, p. 497. — *Du même*, Sur l'aconitine. Idem, 5e série, t. XI, p. 564. — *Planta*, Aconitine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXIV, p. 257. — *Proctor*, Aconitine, sa proportion comparée dans les graines d'Europe et d'Amérique. Idem, 5e série, t. III, p. 113. — *Wright*, Sur l'aconitine. Journ. of the Chem. Soc. of London, t. XXXIII, p. 2,160 et t. XXXV, p. 387.— *Wright* et *Becket*, Aconitine. Rep. Meet. Brit. Ass. 1875 2e part., p. 37. — *Wright* et *Luff*, Alcaloïdes de

l'Aconitum ferox. Bull. de la Soc. Chim., t. XXX. p. 522. — *Wright*, *Luff* et *Menke*, Alcaloïdes des aconits. Journ. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXXVIII, p. 434. — *Williams*, Préparation de l'aconitine. Idem, 5e série, t. XVI, p. 360. — *Zinoffscki*, Aconitines, leur dosage. Idem, 4e série, t. XIX, p. 82.*

Duckworth, Observation on the physiological action of aconitina. Brit. Med. Journ. t. I, 1861. — *Dumas*, De l'aconitine et de son action sur les névralgies. Bull. de thér., t. 100, p. 287. — *Duquesnel* et *Laborde*, Aconitine et aconits, vol. in-8°. (Masson, Paris). — *Franceschini* et *Laborde*, De l'action physiologique et thérapeutique de l'aconitine. Bull. de thér., t. 89, p. 331. — *Geneuil*, Sur l'aconitine. Idem, t. 107, p. 30. — *Grehant* et *Duquesnel*, Sur l'action physiologique de l'aconitine. Idem, t. 81, p. 158. — *Gubler*, Emploi de l'aconitine dans les névralgies tréfaciales. Idem, t. 92, p. 138. — *Harley*, De l'action physiologique de l'aconitine. Idem, t. 91, p. 331. — *E. Hottot*, De l'aconitine et de ses effets physiologiques, thèse, in-4°, Paris, 1863. — *Liégeois* et *Hottot*, Action de l'aconitine sur l'économie animale. Journ. de phys. de Brown-Sequard, t. IV, p. 52, 1861. — *De Molènes*, De l'aconitine et de son azotate. Bull. de thér., t. 86, p. 285. — *Nélaton*, Résection suivie de cautérisation de plusieurs branches du tréfacial dans un cas de névralgie, effet du traitement de l'aconitine. Idem, t. 68, p. 414. — *Oulmont*, De l'aconit et de l'aconitine. Idem, t. 90, p. 324. — *J. Praag*, Aconitin. Toxicologische-pharmaco-dynamische Studien. Arch. für path. Anat., von Virchow, t. 7, p. 438 et 478. — *Turnbull*, De l'emploi de l'aconitine. Bul. de thér., t. 12, p. 222.

Acridine, *C. Græbe* et *H. Caro*, Sur l'acridine. Bull. de la Soc. chim., t. XIV, p. 415, t. XVI, p. 161 et t. XVII, p. 232.

Adansonine. — *Duchassaing*, Écorce d'Adansonia digitata comme fébrifuge. Comp. rendu Acad. des sciences, février, 1848. — *Stanislas Martin*, Adansonine. Bull. de thér., t. 72, p. 360.

Adenine. — *Kossel*, Sur l'adenine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 582.

Agrostemine. — *Crawfurd*, Sur l'agrostemine. Viertel, Jahrsschr. pr. Phar., t. VI. p. 361. — *H. Reinsch*, Examen chimique de la semence du Nigella sativa. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. 2, p. 128. — *Schulze*, Alcaloïde de la nielle des champs. Arch. der Phar., t. LV, p. 298, et t. LVI, p. 163.

Alacréatine. — *E. Baumann*, Sur l'alacréatine. Bul. de la Soc. chim., t. XX, p. 269. — *H. Salkowski*. Idem, t. XX, p. 268.

Alacréatinine. — *E. Baumann*, De l'alacréatinine. Bul. de la Soc. chim., t. XX, p. 269.

Alanine. — *Gerhardt*, Comp. rend. de l'Acad., t. 1er, p. 678, et t. III, p. 942. — *Kekulé*, Bul. de la Soc. chim., t. II, p. 371, 1864. — *Kolbe*, Ann. de Chim. et de Phys., t. LIX, p. 201. — Limpricht. Idem, t. LII, p. 111. — *Preux*, Bul. de la Soc. chim., t. V, p. 387, 1866. — *Strecker*, Comp. rend. de l'Acad., t. XXXIX, p. 55.

Alstonine et Alstonicine, *Hesse*, Écorce d'Alstonia spectabilis. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCIII, p. 170. — *Muller*, Fragm. phys. Austral, t. I, p. 57. — *Oberlin* et *Schlagdenhauffer*, Écorce d'Alstonia constricta. Journ. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 576.

Amanitine et Agaricine. — *Apaiger* et *Wiggers*, Caustatts Jahresber., 1851, p. 23. — *Letellier*, Sur l'amanitine. Magazine f. Pharm., t. XVI, p. 137. — *O. Schmiedeberg* et *E. Harnack*, Observations sur l'amanitine. Chem. Centralb., p. 629. 1875.

Borris Wolfenden et *Young*, Agaricine et agaric blanc contre les sueurs nocturnes. Bul. de Thér., t. 105, p. 383. — *J. Lauschmann*, Agaricine contre les sueurs des phthisiques. Idem, t. 113, p. 475. — *O. Seifert*, Sur l'effet de l'agaricine contre les sueurs nocturnes. Idem, t. 106, p. 75.

Amarine — *Bertagnini*, Sur la nitramarine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. LXXIX, p. 175. — *Borodine*, Bull. de l'Acad. de Saint-Pétersbourg, t. XVI, p. 58, et Bull. de la Soc. chim., t. XXV, p. 218. — *Fownes*, Ann. der Chem. u. Pharm., t. LIV, p. 363. — *Gossmann*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLV, p. 123. — *Laurent*. Idem, 3e série,

t. I, p. 306. — *B. Radziszewski*, Bull. de la Soc. chim., t. XXVIII, p. 297. — *H. Schiff*, Comp. rend. de l'Acad., t. LX, p. 913, 1865.

AMMELIDE. — *E. Baumann*, Bul. de la Soc. chim., t. XXI, p. 308. — *C.-O. Cech* et *E. Delmel*, Deuts. Chem. Gesells., t. XI, p. 249. — *E. Drechsel*, Jour. für prakt. Chem., 2e série, t. XI, p. 293. — *S. Gabriël*, Bull. de la Soc. chim., t. XXV, p. 262. — *Gerhardt* et *de Henneberg*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CX, p. 264. — *J.-H. Jaeger*, Bull. de la Soc. chim., t. XXVIII, p. 8. — *Knapp*, Ann. der Chem. u. Pharm., t. XXI, p. 244. — *Knapp* et *Liebig*. Idem, t. X, p. 30, et t. LVIII, p. 249. — *Laurent* et *Gerhardt*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XIX, p. 94. — *E. Schmidt*, Journ. für prakt. Chem., 2e série, t. V, p. 35.

AMMELINE. — *A.-W. Hofmann*, Bull. de la Soc. chim., t. XIII, p. 512, et t. XIV, p. 161. — *Knapp*. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXI, p. 244. — *Laurent* et *Gerhardt*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XIX, p. 92. — *Liebig*, Ann. der Chem. u. Pharm., t. X, p. 30, et t. LVIII, p. 249.

AMYLANILINE — *Berthelot*, Bull. de la Soc. chim., t. IX, p. 182, 1868. — *Hoffmann*, Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXIV, p. 153. — *Mathiessen*, Phil. Mag., 2e série, t. XVIII, p. 136.

ANCHIÉTINE. — *Th. Peckolt*, Arch. der Pharm., 2e série, t. XCVII, p. 271.

ANÉMONINE. — *Hanriot*, Jour. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 36. — *Heyer*, Chem. Journ. *V. Crelt*, t. II, 102. — *L. Deniau*, De l'usage thérapeutique de l'anémone des prés, de l'anémone pulsatile et de leur principe actif.

ANILINE. — *Basset*, Jour. chim. Soc., 2e série, t. III, p. 31. — *Bechamp*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLII, p. 186. — *Beissenhertz*, Réactions propres à l'aniline. Journ. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXV, p. 77. — *Benz*. Deut. chem. Gesell., p. 1646, 1882. — *Berthelot*, Bull. de la Soc. chim., t. IX, p. 180. — *Calm*, Deut. chem. Gesell., p. 2343, 1881. — *Fritzsche*, Jour. für prakt. Chem., t. XX, p. 453, t. XXVII, p. 153, et t. XXVIII, p. 202. — *Gerhardt*, Jour. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. IX, p. 401, et t. X, p. 5. — *Gerard* et *de Laire*, Traité des dérivés de la houille, p. 304. — *Glaser*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CXLII, p. 365. — *Græbe*, Bull. de la Soc. chim., t. XIII, p. 314. — *Guthrie*, Phil. Mag., t. XXXV, p. 283. — *Hep*, Bull. de la Soc. chim., t. XXX, p. 5. — *Hoffmann*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XLVII, p. 3, t. LIII, p. 5, t. LV, p. 201, t. LVI, p. 265, t. LXVI, p. 129, t. LXVII, p. 61 et p. 129, t. LXX, p. 130, t. LXXIV, p. 117, et t. LXXV, p. 356. — *Hoffmann* et *Muspratt*, Idem, t. LIII, p. 221, t. LIV, p. 27, t. LVII, p. 210. — *Hubner* et *Alsberg*, Bull. de la Soc. chim., t. XIV, p. 447, 1870. — *Hunt*, *Silleman's*, Amer. Jour., 2e série, t. VIII, p. 372. — *Knop* et *Schultz*, Deut. chem. Gesell., p. 371, 1882. — *Kopp*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XCVIII, p. 367. — *Kremer*, Dingler's polyt. Jour., t. CLXIX, p. 377. — *Laurent*, Comp. rend. de l'Acad., t. XVII, p. 1366. — *Laurent* et *Gerardt*, Ann de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXIV, p. 163. — *Leids*, Deut. chem. Gesell, p. 1383, 1881. — *Letheby*, Chem. Soc. Jour., t. XV, p. 161. — *Lucius*, Bull. de la Soc. chim., t. XVII, p. 364. — *Runge*, Ann. de Poggend., t. XXXI, p. 65 et t. XXXII, p. 331. — *Rosenstichl*, Ann. de Chim. et de Phys., 4e série, t. XVI, p. 232 — *Studer*, Deut. chem. Gesell., p. 2186, 1881. — *Unverdorben*, Ann. de Poggend., t. VIII, p. 397. *Wœlher*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CII, p. 127. — *Wohl*, Dingler's polyt. Journ., t. CLXVII, p. 458. — *Zinin*, Ann. de Poggend., t. XXVII, p. 149, et t. XXXVI, p. 198.

Beaugrand, Empoisonnement par les vapeurs d'aniline. Ann. d'hyg., 2e série, t. XX, p. 465, et t. XXII, p. 180. — *J. Bergeron*, Résumé d'un mémoire sur la fabrication et l'emploi des couleurs d'aniline envisagées..., Bull de l'Acad. de Méd., t. XXX, p. 327, 1864-1865. — *Bruhat*, Empoisonnement par l'aniline. Jour. de Phar. et de chim., 5e série, t. XIII, p. 616. — *H. Charvit*, Étude sur une épidémie qui a sévi parmi les ouvriers employés à la préparation de la fuschine. Thèse, Paris, 1863. — *A. Chevalier*, De l'aniline, de la benzine et de la nitrobenzine, dangers et inconvénients de ces pro-

duits, etc. Ann. d'hyg., 2e série, t. XXIV, p. 374. — *Fraser*, Traitement de la chorée par le sulfate d'aniline. Bull. de thér., t. 69, p. 233. — *Du même*, Inefficacité du sulfate d'aniline dans plusieurs cas de chorée. Idem, t. 63, p. 138. — *Filiberti*, De l'aniline comme antiépileptique et antichoréique. Idem, t. 68, p. 186. — *E. Fritz*, De la nitrobenzine, de l'aniline et des couleurs d'aniline considérées au point de vue de la santé publique. Gaz. hebd., p. 49 et 113, 1865. — *Karl Dehio*, Empoisonnement par l'aniline. Jour. de Pharm. et de Chim., t. XVIII, p. 267. — *Knaggs*, Case of poisoning by aniline. Med. Ann. and Gazet., t. I, p. 583, 1862. — *Kreuser*, Effets délétères de l'aniline sur les ouvriers qui préparent cette couleur. Bull. de Thér., t. 68, p. 149. — *Lailler*, Accidents graves causés par l'application d'une solution de chlorhydrate d'aniline. Idem, t. 85, p. 131. — *Morel-Mackensie*, Cases of chorea treated by sulfate of aniline, Med. Ann. and Gaz., t I, p. 239, 1862. — *Ollivier* et *Bergeron*, Recherches expérimentales sur l'action physiologique de l'aniline. Jour. de la phys. de l'homme, t. II, p. 338, 1863. — *Pouchet*, Influence de l'aniline sur la capacité respiratoire du sang et sur la température. Trib. Méd.., 13 janv. 1889. — *B. Schuchardt*, Action de l'aniline sur l'organisme animal. Bull. de Thér., t. 62, p. 35. — *Skinner*, The aniline treatment of chorea. Med. Ann. and Gaz., t. I, p. 280, 1862. — *Sonnenkale*, Anilin und Anilinfarben intoxicologische un in medicinal polizeilicher Beziehung. Leipzig, in-8o, 1864. — *J. Turnbull*, Des propriétés physiologiques et médicinales du sulfate d'aniline, et de son emploi dans le traitement de la chorée. Bull. de Thér., t. 62, p. 97.

Anisine. — *Bertagnini*, Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXVIII, p. 128.

Anthémine. — *Bardet* et *Pattone*, Compt. rend. de l'Acad. des sc., t. XXXVI, p. 834.

Antipyrine. — *Gay* et *Fortuné*, Sur les caractères de l'antipyrine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 594. — *Knorr*, Sur l'antipyrine. Idem, 5e série, t. XI, p. 35, et t. XVI, p. 366. — *Schweissinger*, Sur l'antipyrine et ses réactions. Idem, 5e série, t. XI, p. 31. — *Yacoubian*, Note sur l'antipyrine. Idem, 5e série, t. XVIII, p. 152.

Anserow, De l'action comparée de l'antipyrine, de l'antifibrine et de la thalline. Bul. de Thér., t. 112, p. 473. — *Arduin*, Contribution à l'étude thérapeutique et physiologique de l'antipyrine, thèse, Paris, 1885. — *Bernheim*, Efficacité de l'antipyrine dans le rhumatisme articulaire aigu et subaigu. Gaz. hebd. de Méd. et de Chir., 1 et 8 mai 1885. — *Cocullet*, Essai sur l'application de l'antipyrine au traitement de la phtisie pulmonaire, thèse, Paris, 1885. — *G. Darenberg*, De quelques médications de l'antipyrine surtout dans la tuberculose fibrile. Bul. de l'Acad. de Méd., 26 mai 1885. — *Deniau*, Sur l'antipyrine. Bul. de Thér., t. 113, p. 558. — *Denuc*, Etude sur la valeur thérapeutique de l'antipyrine, thèse, Paris 1884. — *Dujardin-Beaumetz*, Communication sur l'antipyrine. Bul. de l'Acad. de Méd., 3 novembre 1885. — *Ernst*, Centralblatt für klin. Med., no 33, 1884. — *Falkenheim*, Zur Wirkung des antipyr. Berl. klin. Woch, no 30, 1884. — *Ch. Favre*, De l'antipyrine dans la fièvre hectique des tuberculeux, thèse, Lyon, 1885. — *Pereira*, Nouveaux faits confirmatifs de la haute valeur thérapeutique de l'antipyrine. Bul. de Thér., t. III, p. 181. — *W. Filehne*, Ueber das Antipyr. ein neues Antipyreticum. Zeits. für klin. Med., t. VII, p. 641, 1884. — *P. Guttmann*, Ueber die Wirkung des Antipyr. Berl. klin. Wochens, no 20, 1884. — *Henocque*, L'antipyrine, son origine, ses propriétés thérapeutiques et physiologiques. Gaz. hebd. de Méd. et de Chir., 13 déc. 1884. — *Huchard*, Recherches thérapeutiques sur l'antipyrine. Union Méd., 25 nov. et 6 décemb. 1884. — *Huchard* et *Dujardin*. Bul. de la Soc. de Thér., 24 déc. 1884 et 11 fév. 1885. — *Jaccoud*, Communication sur l'antipyrine. Bul. de l'Acad. de Méd., 27 oct. 1885. — *Karst*, Antipyrine comme désinfectant. Bul. do Thér., t. 110, p. 472. — *Katzaourow*, Antipyrine dans le traitement des yeux. Idem, t. 110, p. 476. — *Marigliano*, Italia Med., 5 juin 1884. — *Masius*, Ann. de la Soc. méd., de Liége, p. 386, 1884. — *May*, Deut. med. Wochens, nos 24 et 25, 1884. — *Penzoldt* et *Sartorius*, Antipyrine in der Kinderpraxis. Berl. klin. Wochens, no 30, 1884. — *Rank*, Centralb. für die gesamm. Therap., septembre 1884. — *Rapin* et *Secretan*, Rev. méd. de la Suisse romande, no 11, 1884. — *P. Snyers*, De l'action antifébrile de l'antipyrine, Liége, 1884. — *Ungar*, L'antipyrine dans l'hémicranie. Bul. de

Thér., t. 112, p. 325. — *Zakrjewski*, De l'antipyrine dans la phtisie. Bull. de Thér., t. 112, p. 325.

Apirine. — *Bizio*, Jour. de Chim. Méd., t. LX, p. 595, 1833.

Apoaconine, apoaconitine (voir Aconitine).

Apoatropine. — *Pesci*, Apoatropine. Gaz. chem. Ital., t. XI, p. 538, et t. XII, p. 60.

Apocodéime. — *Matthiessen* et *Burnside*, Apocodéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLVIII, p. 131.

Apomorphine. — *Liebert*, Apomorphine. Jarh, p. 755, 1872. — *Matthiessen*, Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XI, p. 269. — *Matthiessen* et *Wright*, Ann. der Chem. u. Phar. supp., t. VII, p. 172 et p. 179. — *Mayer*. Ber., t. IV, p. 121. — *Mayer* et *Wright*, Chem. Soc. of London, t. XXVII, p. 213. — *Oberlin*, Jour. de Pharm. et de Chim, 4e série, t. XXI, p. 89. — *Quehl*, Réaction de l'apomorphine. Jour. de Pharm. et de Chim., 4e série, t. XVIII, p. 340.

C. Beck, Sur les propriétés de l'apomorphine comme expectorant. Deut. med. Wochens, mars, n° 12, 1881. — *Bergmeister* et *Ludwig*, Sur l'action anesthésique de l'apomorphine. Bul. de Thér., t. 109, p. 85. — *Budin* et *Coyne*, Sur l'action physiologique et thérapeutique de l'apomorphine. Bul. de Thér., t. 88, p. 239. — *Chouppe*, De l'apomorphine. Gaz. hebd. de méd., décembre 1874. — *David*, Note sur l'action physiologique de l'amorphine. Bul. de Thér., t. 87, p. 231. — *Dujardin-Beaumetz*, De l'apomorphine et de son action thérapeutique. Idem, t. 87, p. 345 et 377. — *Kuschel*, De l'apomorphine dans la pathologie infantile. Allg. med. cent. Zeitung, mars 1881. — *S. Mancini*, Étude sur l'apomorphine. Il Raccegl. Med., 4e série, 4e vol., p. 465, 1875. — *Pecholier*, Récit de mon empoisonnement par l'apomorphine en injections hypodermiques. Bul. de Thér., t. 102, p. 353. — *Prévost*, Sur l'apomorphine. Gaz. hebd. de Méd., janvier 1875. — *A. Routh*, Bons effets de l'apomorphine dans les empoisonnements. The Lancet, décembre 1882. — *Vallender*, Des injections d'apomorphine comme préservatif des attaques d'épilepsie. Bul. de Thér., t. 93, p. 286. — *Verger*, Apomorphine pour les corps étrangers dans l'œsophage. Idem, t. 95, p. 254.

Apopseudo-aconine et Apopseudo-aconitine (voir Aconitine).

Apoquinamine (voir Quinamine).

Apoquinidine. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CCV, p. 326.

Aribine. — *Bietti*, Sur l'aribine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXI, p. 446. — *Rieth*, Dissert. Gottingh. et Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. LXIV, p. 485.

Aricine. — *Buchner*, Répert. de Phar., 3e série, t. XXXI, p. 249, t. XLII, p. 25 et 231. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXV, p. 320. — *Du même*, Jour. de Chim. et de Phar., 4e série, t. XXIX, p. 485. — *Howard*. Idem, 4e série, t. XXV, p. 58. — *Du même*, Pharm. Jour. and Trans., 3e série, t. V, p. 908. — *Leverkoehn*, Rep. für Phar., t. XXXIII, p. 357. — *Manzini*, Ber. Jahr, t. XXIV, p. 403. — *Pelletier* et *Caventou*, Lettre à Gay Lussac. Ann. de Chim. et de Phys., t. XLII, p. 330. — *Pelletier* et *Coriol*. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XV, p. 565. — *Winkler*, Jour. de Phar., 3e série, t. II, p. 95.

Arnicine. — *Bastick*, W., Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XIX, p. 454. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXIX, p. 254. — *Pavesi*, Jarh. für Chem., p. 584. 1859. — *Soubeiran*. Traité de pharm., t. I, p. 566. — *Walz*, Jarh. für Phar., p. 544, 1860, et 752, 1861.

Asiminine. — *Lloyd*, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 217.

Aspidospermine. — *Fraude*, Bull. de la Soc. Chim., t. XXXIV, p. 444, et Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 568, et t. XXX, p. 73. — *Hesse*, Sur les alcaloïdes de l'aspidospermine *Quebracho*. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCXI, p. 251, et t. CCXI, p. 259. — *Penzold*, Remarques sur les propriétés de l'aspidospermine. Ber. klin. Wochens, n° 42, p. 556, 1880.

Athérospermine. — *N. Zeyer*, Viertel für Prakt. Phar., t. X, p. 504, 1861.

Atropine. — *Brandes*, Découverte de l'atropine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VI, p. 47. — *Le même*, Propriétés de l'atropine. Idem, 1re série, t. VII, p. 290. — *Call.*

mann, Valérianate d'atropine. Idem, 3[e] série, t. XXXIV, p. 345. — *Geiger* et *Hesse*, Ann. der Chem. u Phar., t. VII, p. 269. — *Gerrard*, Extraction de l'atropine. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. V, p. 158 et 159. — *Du même*, Nouvelle réaction de l'atropine. Idem, 5[e] série, t. IX, p. 496. — *Dustan* et *W. Ranson*, Atropine et hyosciamine. Idem, 5[e] série, t. XII, p. 462. — *Gulielmo*, Réactions de l'atropine. Fres. zeit , t. II, p. 404. — *Gunther*, Atropine et daturine. Jour de Phar. et de Chim., 4[e] série, t. XIII, p. 321. *Joergensen*, Deut. chem. Gesells, t. II, p. 460. — *Kraut*, Jour. de Phar. et de Chim., 3[e] série, t. XXXV, p. 252, et Bull. de la Soc. chim., nouv. série, t. 1. p. 199, 1864, et t. IV, p. 222, 1885. — *Kunz*, Nouveaux principes immédiats extraits de la Belladone. Jour. de Pharm. et de Chim., 5[e] série, t. XIII, p. 325. — *Ladenburg*, Ber, t. XII, p. 942, et t. XIII, p. 104; Bull. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 43 et 636, t. XL, p. 391; Jour. de Phar. et de Chim., 4[e] série, t. XXX, p. 583, et 5[e] série, t. I, p. 530. — *Loiseau*, Idem, 3[e] série, t. XLIV, p. 132. — *Lössen*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CXLVIII, p. 240. — *Du même*, Action de l'eau de baryte et de l'acide chlorhydrique sur l'atropine. Idem, t. CXXXVIII, p. 230. — *Du même*, Éthylatropine. Idem, t. CXXXVIII, p, 239. — *Lossen* et *Kraut*, Atropine. Idem, t. CXXVIII, p. 230, t. CXXIII, p. 87, et t. CXLVIII, p. 236. — *Lüdecke*, Chlorhydrate d'atropine. Idem, t. CCVIII, p. 210 et 204. — *Ludwig*, Réactions de l'atropine. Jarh, p. 535, 1861. — *Mein*, Ann. der Chem. u. Phar., t. VI, p. 67. — *Mélandri*, Sur l'analyse de la belladone. Ann. de Chim. et de Phys., 1[re] série, t. LXV. p. 221. — *Merling*, Atropine. Bull. de la Soc. chim., t. XL, p. 391. — *Pfeiffer*, Jour. de Pharm. et de Chim., 3[e] série, t. XLV, p. 282. — *Pohl*, Atropine et daturine. Idem, 4[e] série, t. XXXVIII, p. 72. — *Proeter*, Préparation de l'atropine. Idem, 3[e] série, t. XLIII, p. 384. — *Rabourdin*, Préparation de l'atropine par le chloroforme. Ann. de Chim. et de Phys., 3[e] série, t. XXX, p. 381. — *Skinner*, Étude pharmacologique sur l'atropine. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. XIV, p. 270. *Tilloy*, Observation sur l'atropine. Idem, 1[re] série, t. XV, p. 658. — *Vauquelin*, Analyse de la belladone. Bul. pharm., p. 493. — *Vitali*, Réactions de l'atropine, Fres. Zeit., t. XX, p. 563. — *De Wevre*, Localisation de l'atropine dans la belladone. Journ. de Pharm. et de Chim. 5[e] série, t. XVII, p. 262. — *Will*, Atropine. Idem, 5[e] série, t. XVIII, p. 58. — *Wormley*, Répert. de Chim. pure et Appl., t. II, p. 429, 1860.

Ansume, Ueber die Wirkungen das Opium, Morphin und Atropin auf das nerven und Muskelsystem. Schmidt's Jahr, t. CXXVIII, p. 288, 1865. — *Behier*, Empoisonnement par le sulfate d'atropine. Bul. de Thér., t. 67, p. 135. — *Benoit*, Tétanos traité avec succès par les injections hypodermiques d'atropine. Idem, t. 59, p. 577. — *A. Bérard*, Emploi des collyres avec l'atropine. Gaz. des hôpit., juillet, 1846. — *Bergounhioux*, Carie dentaire, action anesthésique de l'application topique du sulfate d'atropine. Bul. de Thér., t. 59, p. 325. — *Cl. Bernard*, Action toxique de l'atropine. Compt. rend. de la Soc. de Biol., t. I, p. 7, 1848. — *Boehm*, Sur l'antagonisme de l'atropine et de l'acide cyanhydrique. Bull. de Thér., t. 88, p. 91. — *Bouchardat* et *Stuart Cooper*, Recherches optiques, physiologiques sur l'atropine. Gaz. méd. de Paris, p. 991 et 1008, 1842. — *Bois*, Sur l'antagonisme de l'atropine et de la morphine. Bull. de Thér., t. 88, p. 270. — *Bourneville*, De la neutralisation des effets de la fève de Calabar par le sulfate d'atropine. Idem, t. 80, p. 456.—*Broca*, Atropine contre les grandes névroses. Idem, t. 79, p. 427. — *Brookes*, Of the action of atropina in painfull affections of the face, etc. Lancet, t. I, p. 114, 1847. — *Ed. Camus*, Thèse, Paris, 1862. — *Catrin*, Atropine dans le traitement de l'urticaire. Bul. de Thér., t. 100, p. 361. — *Chabalier*, Coxalgie hystérique guérie par les inoculations hypodermiques du sulfate d'atropine. Idem, t. 69, p. 519. — *Chassagnac*, Nouvel exemple d'empoisonnement per application. — *Courty*, De la narcotisation localisée pratiquée à l'aide d'injections de sulfate d'atropine. Comp. rend. de l'Acad. des Sc., t. XLIX, p. 606, 1859. — *Cunier*, De l'usage ophtalmique de l'atropine. Bul. de Thér., t. 31, p. 152. — *Delage*, Empoisonnement à la suite d'une injection hypodermique de sulfate neutre d'atropine. Idem, t. 69, p. 236. — *Desprès*, contracture permanente du membre supérieur droit datant de quatre ans, guérie par des injections hypodermiques d'atropine. Idem, t. 76, p. 424. — *Donders*, Die Zur er Weiterung der Pupille nothige. — *Menge*

von Schwefel, Atropia, Schmidt's Jahr, p. 255, 1854. — *Dupuy*, Tétanos traumatique traité avec succès par les injections de sulfate d'atropine. Bul. de Thér., t. 58, p. 425. — *Ebstein*, Traitement de la salivation par l'atropine. Lyon médical, p. 113, 1874. — *Th. Fraser*, De l'atropine comme antidote physiologique de l'action toxique de la fève de Calabar. Bul. de Thér., t. 80, p 333. — *Fleming*, Du traitement de la constipation par l'atropine. Idem, t. 70, p. 94. — *Al. Gaudry*, Des injections médicamenteuses et plus spécialement du sulfate d'atropine. Thèse, Paris, 1863. — *Gentilhomme*, Traitement du coryza par l'atropine. Bul. de Thér., t. 105, p. 191. — *Gérard*, Injections sous-cutanées d'atropine dans l'incontinence d'urine et l'œsophagisme. Idem, t. 98, p 481.— *Giquel*, Sur l'action physiologique de l'atropine et emploi des vaccinations atropiques dans les névralgies faciales. Idem, t. 85, p. 286. — *Grandi*, Effets physiologiques de l'atropine. Bul. de la Soc. méd. de Bologne, 1854. — *Gros*, Des effets thérapeutiques d'un mélange d'atropine et de morphine. Bul. de Thér., t. 89. p. 188.— *Guinier*, Atrophie rhumatismale guérie par l'atropine. Idem, t. 70. p. 359. —*Hassal*, Emploi de l'atropine dans le traitement des sueurs des phtisiques. Idem, t. 87, p. 430. — *Hunter*, Névralgie rachidienne, guérison au moyen d'injections hypodermiques d'atropine. Idem, t. 70, p. 468. — *Lafargue*, Inoculations hypodermiques par enchevillement des substances actives, telles que le sulfate d'atropine. Idem, t. IX, p. 22 et 150. — *Lange*, Emploi de l'atropine dans le traitement de l'épilepsie. Idem, t. 48, p. 425. — *Lawson*, De quelques effets anormaux de l'atropine sur l'œil. Idem, t. 81, p. 189. — *Lecointe*, Recherches expérimentales sur l'atropine. Thèse, Paris, 1850.—*Legroux*, Deux observations pour servir à la détermination de la valeur relative des injections d'atropine dans le traitement de la névralgie sciatique, Bul. de Thér., t. 59. p. 568. — *Liebreich*, Instrument destiné à empêcher l'empoisonnement par l'atropine. Ann. d'oculist., t. LIV, p. 108, 1865. — *Lombard*, Tétanos spontané, guérison au moyen de l'atropine. Bul. de Thér., t. 75, p. 134.—*A. Luchi*, Injections hypodermiques d'atropine contre le ptyalisme des aliénés Gaz. méd. ital. prov. Venete, p. 391, novembre 1878.— *Lusanna*, Nouvelles recherches sur l'action physiologique de l'atropine. Gaz. méd. Lomb., 1851. — *Maestré*, Indications et avantages de l'atropine employée en collyre. Bul. de Tér., t. 58, p. 83. — *Michea*, Du valérianate d'atropine dans le traitement de l'épilepsie. Bul. de l'Acad. de Méd., t. XVIII, p. 1197. —*Mitchell, Keen* et *Morehouse*, On the antagonism of atropia and morphia. Amer. Jour., 11e série, t. 4, p. 67, 1865. — *Nieberg*, Empoisonnement par le collyre d'atropine. Bul. de Thér., t. 72, p. 91. — *E. Nettship*, Empoisonnement par l'atropine à la suite de son emploi en collyre. Idem, t. 90, p. 430. — *Nowatschek*, Atropine contre la spermatorhée. Idem, t. 100, p. 384. — *Olivier*, Bons effets de l'emploi combiné de l'atropine et de la morphine dans le traitement de l'asthme spasmodique. Idem, t. 90, p. 184. — *Ploss*, Application endermique de l'atropine. Idem, t. 67, p. 230. — *Prevost*, Note relative à l'antagonisme de l'atropine et de la muscarine. Idem, t. 93, p. 371. — *Richard*, Injections sous-cutanées de sulfate d'atropine. Gaz. hebd., p. 444. 1860.— *Revillait* et *Laurent*, Deux cas d'intoxication par l'atropine en collyre. Bul. de Thér., t. 77, p. 382. — *Rossbach* et *Frolich*, Recherches sur l'action de l'atropine et de l'ésérine. Bul. de Thér., t. 86, p. 141. — *Royet*, De l'emploi du sulfate d'atropine contre les sueurs pathologiques. Idem, t. 94, p. 93. — *De Ruiter*, Quantité d'atropine nécessaire pour dilater la pupille. Idem, t. 49, p. 36. — *Schœffer*, Expériences comparatives de l'action sur l'œil de l'atropine, de la duboisine et de l'homatropine. Idem, t. 103, p. 238. — *Schroff*, Ueber Belladona, Atropina und Daturina, Schmidt's Jarh., t. VIII, p. 3, et t. LXXVI, p. 21, 1852. — *Schwimmer*, Atropine dans le traitement de l'urticaire. Bul. de Thér., t. 98, p. 104. — *Selle*, Empoisonnement par le sulfate d'atropine. Idem, t. 109, p. 561. — *Spillmann*, Injections de sulfate d'atropine dans un cas de contracture réflexe. Idem, t. 89, p. 474. — *Strauss*, Influence réciproque des injections sous-cutanées d'atropine et de pilocarpine les unes sur les autres. Idem, t. 98, p. 478. — *Tangemann*, De l'atropine et des agents synergiques dans la pratique ophtalmologique. Idem, t. 107, p. 184. — *H. Tellier*, Des accidents consécutifs à l'emploi de l'atropine dans le traitement des affections oculaires. Idem, t. 93, p. 525. — *L. Theobald*, De l'atropine dans le traitement de l'inflammation aiguë de l'oreille moyenne.

Idem, t. 100, p. 335. — *Van Pcteghem*, Empoisonnement par l'atropine guéri par l'opium. Idem, t. 80, p. 331. — *Walser*, De l'atropine. Thèse, Paris, 1862. — *De Wecker*, De l'emploi comparé de l'atropine, de l'ésérine et de la duboisine en thérapeutique oculaire. Idem, t. 94, p. 337. — *Wilde*, Upon the effieacity and mode of administration of belladona and atropina. Dub. Quat. Jour., t. 11, p. 553, 1846. — *A. Zeller*, De l'action locale du sulfate d'atropine. Bull. de Thér., t. 92, p. 91.

Azadirine. — *Piddington*, Melia azadirachta. Phar. Central., p. 365, 1844. — *O. Shaugnessy*, Sur l'azadirine. Geiger's Mag., t. XIX, p. 50.

Bébeérine. — *Fluckiger*, Jarh. für Phar., t. XXXI, p. 257. — *Maclagam*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXVIII, p. 109. — *Maclagam* et *Filley*, Idem, t. LV, p. 105. — *Planta*, Idem, t. LXXVII, p. 333. — *Du même*, Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XIX, p. 471. — *Prapp*, Ross. Zeits. Phar., t. II, p. 1.

Becquerel, Sur l'emploi du sulfate de bébéerine dans le traitement des fièvres intermittentes. Bul. de Thér., t. 41, p. 295. — *Christison*, Bébeérine formulaire, 1848. — *L. Lewellyn-Williams*, Effets avantageux de l'emploi du sulfate de bébeérine dans le traitement de l'ophtalmie scrofuleuse. Bul. de Thér., t. 38, p. 185. — *C. Mathews*, Sulfate de bébeérine contre la diarrhée. Idem, t. 47, p. 299. — *Straton*, Quelques remarques sur la bébeérine. Idem, t. 37, p. 82.

Belladonine. — *Kraut*, Sur la belladonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 44. — *Ladenburg* et *Roth*, Jour. de Phar. et de Chim, 5e série, t. XI, p. 297.

Berbérine. — *Bernheimser*, Gaz. ehim. Ital., t. XIII, p. 329. — *Bodeker*, Ann. der Chem. u. Phar., t. LXIX, p. 40. — *Buchner père* et *fils*, Idem, t. XXIV, p. 228, 1837. — *Chevallier* et *Pelletan*, Jour. de Chim. méd., t. II, p. 314, 1826. — *Clarke*, Ber. Jarh., t. XII, p. 1399. — *Fleitmann*, Ann. der Chem. u. Phar., t. LIX, p. 160. — *Gastelle*, Jarh., 1866, p. 480. — *Gros*, Idem, p. 914, 1874. — *Hlasiwetz*, Bul. de la Soc. ehim., p. 426, 1863. — *Kemp*, Chem. Gaz, p. 209, 1847. — *Klunge*, Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXI, p. 218. — *Lloyd*, Idem, 4e série, t. XXIX, p. 475. — *Mayer*, Jarh., p. 452, 1864. — *Merril*, Idem, p. 452. — *Perkins Dyson*. Bul. de la Soc. ehim., p. 423, 1863. — *Perrins*, Ann. der Chem. u. Phar,, t. LXXXIII, p. 276 et suppl., t. II, p. 171. — *Procter*, Jarh., p. 453, 1864. — *Schmidt*, Ber., t. XVI, p. 2589. — *Weidel*, Bul. de la Soc. chim., t. XXXIII, p. 93.

A. Curti, Reeherehes expérimentales sur l'aetion physiologique de la berbérine, Bul. de Thér., t. 101, p. 329. — *Tortosa*, De l'emploi des sels de berbérine dans le traitement des tumeurs chroniques de la rate. Il Morgagni, p. 287, 1878.

Betaïnes. — *Bruhl*, Bul. de la Soc. ehim., p. 75, t. XXV, 1876, et p. 281, t. XXVI. — *Griess*. Idem, t. XX, p. 382, t. XXII, p. 84, et t. XXVI, p. 170. — *A. W. Hofmann*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc., t LIV, p. 252. — *Liebreich*, Bul. de la Soc. chim., t. XII, p. 354, et t. XIII, p. 517, 1869 et 1870. — *Meyer*, Idem, t. XVI, p. 870. — *C. Scheibler*, Idem, t. VII, p. 261, t. XII, p. 482, et t. XIII, p. 517.

Biamylamine. — Biamylamine, Bibromaniline, Bichloraniline, Bicyaméaniline, Bichloraniline, Bicyamélaniline, Biéthylaniline, Biéthylamylanine, Biéthylaniline, Biéthylchloraniline, Biméthylaniline, Bromaniline, bromomélaniline, Butylamine (voir Aniline).

Bibromocinchonine, Bichlorocinchonine (voir Cinchonine).

Boldine. — *Ed. Bourgoin* et *Cl. Verne*, Bull. de la Soc. chim., t. XVIII, p. 481.

Bromobrucine (voir Brucine).

Bromocodéine (voir Codéine).

Bromoésérine (voir Ésérine).

Bromopapavérine (voir Papavérine).

Bromostrychnine (voir Strychnine).

Brucine. — *Anderson*, Ann. der Chem. u. Phar., t. LXVI, p. 58. — *E. Baudrimont*, Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. X, p. 58. — *Baumert*, Oxydation de la brucine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXX, p. 337. — *Bodeker*, Idem, t. LXXI, p. 62 et 64. — *Brandis*, Idem, t. LXVI, p. 266. — *Caventou* et *Pelletier*, Mémoire sur une nouvelle base, la brucine.

Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XII, p. 113. — *Claus* et *Bohre*, Dinitrobrucine. Ber., t. XIV, p. 766. — *Des mêmes*, Méthylbrucine. Idem, p. 772. — *Des mêmes*, Brucine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXVII, p. 38. — *Des mêmes*, Point de fusion de la brucine. Ber., t. XIV, p. 773. — *Cownley*, Aetion de l'acide azotique sur la brucine. Jarh., p. 828, 1876. — *Couerbe*, Sur la brucine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XX, p. 52. — *Cotton*, Réactions de la brucine. Zeit. fur Chem., p. 728, 1869. — *Dolfus*, Sulfocyanate de brucine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXV, p. 217. — *Dragendorff*, Réactions de la brucine. Fres. Zeit., t. XVIII, p. 108. — *Elderhost*, Fluorhydrate de brucine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIV, p. 79. — *Fluckiger*, Réactions de la brucine. Fres. Zeit., t. XV, p. 342. — *Du même*, Préparation de la brucine. Jarh., p. 983, 1875. — *Fraude*, Réactions de la brucine. Ber., t XII, p. 1559. — *Gerhardt*, Dérivés nitriques de la brucine. Compt. rend. des Trav. chim., p. 141, 1845. — *Guibout*, Hist. nat. des Drog. simp., t. III, p. 511 et 514. — *Hinterberger*, Chloromercurate de brucine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXII, p. 313. — *Hoffmann*, Dérivés nitriques de la brucine. Idem, t. LXXV, p. 66. — *Kœrner* et *Bœhringer*, Sur les alcaloïdes contenus dans l'écorce d'angusture. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 235. — *Kerstinz*, Réactions de la brucine. Rép. de Chim., t. V, p. 158 — *Laurent*, Dérivés nitriques de la brucine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXII, p. 463, et t. XXIV, p. 315. — *Liebig*, Ann. der Chem. u. Phar., t. LVII, p. 94. — *Lindo*, Dérivés de la brucine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXI, p. 334. — *Du même*, Réactions de la brucine. Jarh., p. 912, 1878. — *Lüdecke*, Cristallisation de la brucine. Ber., t. X, p. 838. — *Merck*, Distillation de la brucine en présence du bioxyde de manganèse et de l'acide sulfurique. Ann. der Chem. u. Phar. t. LXX, p. 337. — *Nicholson*, Réactions de l'acide azotique sur la brucine. Jour. de Phar. et de Chim , 4e série, t. XVIII, p. 225. — *Œschsner* et *Coninck*, Sur les bases dérivées de la brucine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV. — *Des mêmes*, Sur les bases quinoléiques dérivées de la brucine. Idem, t. XXXVIII, p. 546. — *Oppermann*, Aetion des bicarbonates alcalins sur les sels de brucine. Comp. rend., t. XXI, p. 811. — *Oudemans*, Pouvoir rotatoire de la brucine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVI, p. 69. — *Pasteur*, Tartrates de brucine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXVIII, p. 472. — *Pelletier* et *Caventou*, Sur la brucine. Journ. de Phar. et de Chim., 1re série, t. V, p. 529. — *Regnault*, Iodobrucine. Ann. der Chim. u. Phar., t. XXIX, p. 61. — *Roehr*, Action des réducteurs sur les produits de l'action de l'acide azotique sur la brucine. Bul. de la Soe. chim., t. XXXI, p. 335. — *Du même*, Réaction de la brucine. Ber., t. XI, p. 741. — *Rosengarten*, Dérivés nitriques de la brucine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXV, p. 111. — *Schad*, Brucine et bromure d'éthyle. Ann. der Chem u. Phar., CXVIII, p. 207. — *Shenstone*, Sur l'hydrobrucine. Chem. Soc. of London, t. XXXIX, p. 459. — *Du même*, Préparation de la brucine. Idem, p. 453. — *Schmidt*, Polysulfure de brucine. Bul. de la Soc. chim., t. XXVI, p. 219, et t. XXX, p. 89. — *Sonnenschein*, Transformation de la brucine en strychnine. Deut. Chem. Gesel., p. 212, 1875. — *Strecker*, Dérivés nitriques de la brucine. Comp. rend., t. XXXIX, p. 52. — *Strecker* et *Socoloff*, Décomposition de la brucine par l'acide nitrique. Ann. der Chem. u. Phar., t. XLII, p. 366. — *Stahlsmidt*, Action de l'éther méthyliodhydrique sur la brucine. Rép. de Chim. pur., p. 135, 1860. — *Thenard*, Extraction de la brucine. Traité de Chim., 6e éd., t. IV, p. 281 — *Wormley*, Réactions de la brucine. Idem, p. 430. — *Wanklyn* et *Gamgee*, Oxydation de la brucine. Jarh., p. 296, 1868. — *Yvon*, Spectre d'absorption de la brucine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXVIII, p. 556.

Brichcteau, Emploi de la brucine dans les paralysies. Gaz. des. Hôp., janvier 1845. — *Burnett*, Emploi de la brucine comme anesthésique. Bul. de Thér., t. 111, p. 38. — *Dorpat*, Action physiologique de la brucine. Bul. de la Soc. chim., t. XVIII, p. 416. — *Lepelletier*, Sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la brucine. Comp. rend. de l'Acad. des Sc., fév. 1851. — *Pander*, Action toxique de la brucine. Beit. zu gericht. Nach. des Brucins. — *T. Robbins*, Action de la brucine sur les nerfs moteurs. Philad. med. Times, p. 228, février 1879.

Buxine. — *Alessandri*, Sur les principes du Buxus sempervens. Jour. de Phar. et de Chim., 5 série, t. VII, p. 259. — *Du même*, Alcaloïdes du buis. Gaz. Chim. ital., t. XII, p. 97. — *Barbaglia*, Buxine. Jarh., p. 771, 1871. — *Faure*, Découverte de la buxine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XVI, p. 428. — *Flückiger*, Buxine. Idem, 4e série, t. XI, p. 511. — *Du même*, Flavobuxine. Jarh., p. 740, 1879. — *Walz*, Buxine. Jarh., p 548, 1860. — *Du même*, Flavobuxine. Idem, p. 565, 1859. — *Walz* et *Flückiger*. Identité de la buxine et de la bebeerine. Idem, p. 739, 1869.

Pavia, Du sulfate de buxine comme antipériodique, Bull. de Thér., t. 80, p. 328.

Cacotheline (voir Brucine).

Caféine. — *Aubert*, Caféine. Jarh., p. 805, 1872. — *Aubert* et *Haase*, Dosage de la caféine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XVIII, p. 438. — *Bernheimer*, Produits du grillage du café. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXV, p. 116. — *Berthmot* et *Dechastelus*. Jour. de Phar. et de Chim., t. XXVI, p. 518.— *Biedermans*, Sur la caféine et ses sels. Idem, 5e série, t. VIII, p. 138. — *Cazeneuve* et *Caillot*, Préparation de la caféine. Bul. de la Soc. chim., t. XXVII, p. 199. — *Commaille*, Solubilité de la caféine et dosage de la caféine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXVI, p. 261. — *Cownley* et *Paul*, Caféine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXII, p. 414. — *Des mêmes*, Sur la quantité de caféine contenue dans le café. Idem, 5e série, t. XV, p. 284 et 374. — *Des mêmes*, Influence de la torréfaction sur la quantité de caféine du café. Idem. 5e série, t. XV. p. 567. — *Dotto*, Citrate de caféine. Jarh., p. 196, 1879. — *Dumas* et *Pelletier*, Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XXIV, p. 182. — *Fischer*, Amido caféine et autres dérivés de la caféine, Ber., t. XIV, p. 639. — *Du même*, Apocaféine. Idem, t. XIV, p. 642. — *Du même*, Bromocaféine. Idem, p. 639. — *Garot*, Extraction de la caféine, Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XII, p. 234. — *Graham*, *Stenhouse* et *Campbell*, Caféine. Jahr., p. 815, 1856. — *Grossehopff*, Préparation de la caféine. Idem, p. 470, 1866. — *Hehner*, De la caféine. Jour. de Phar. et de Chim,, 5e série, t. I, p. 100. — *Herzog*, Sur la caféine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVI, p. 344 et t. XXIX, p. 171. — *Heynsius*, Jour. fur prakt. Chem., t. XLIX, p. 317. — *Hinkerberger*, Ann. der Chem. u. Phar., t. VI, p. 311. — *Kohl* et *Swoboda*, Sels de caféine. Idem, t. LXXXIII, p. 341. — *Kremer*, Dosage de la caféine dans le Guarana. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 620. — *Legrip* et *Petit*, Extraction de la caféine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXVII, p. 290. — *Liebig*, Sur la composition de la caféine. Ann. de Chim. et de Phys , 2e série, t. XLIX, p. 303. — *Lloyd*, Citrate de caféine. Phar. Jour., mars 1881. — *Maly* et *Andreasch*, Apocaféine. Monat. für Chem., t. III, p. 100. — *Du même*, Recherches sur la caféine et la théobromine, Bul. de la Soc. Chim., t. XXXVIII, p. 247. — *Maly* *Andreasch* et *Hinterberger*, Action du brome sur la caféine. Monat. für Chem., t. III, p. 85. — *Des mêmes*, Action de l'acide chromique sur la caféine. Idem, t. I, p. 138. — *Des mêmes*, Bromo caféine. Idem, t. III, p. 91. — *Des mêmes*, Sur la caféine et théobromine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXVI, p. 631. — *Payen*, Sur la caféine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXVI, p. 108. — *Personne*, Sur la caféine. Compt. rend. de l'Acad., t. LXVI, p. 418, 1868. — *Peligot*, De la caféine. Ann. de Chim, et de Phys., 3e série, t. XI, p. 68. — *Pfaff*, Sur la caféine. Idem, 2e série, t. XLIV, p. 303. — *Robiquet* et *Boutron*, Recherches sur la caféine. Jour. de Phar., t. XXIII, p. 108. — *Rochelder*, Chlorocaféine. Jarh., p. 435, 1850. *Du même*, Réaction de la caféine. Ann. der Chim. u. Phar., t. LXIX, p. 120. — *Du même*, Formation de la cholistrophane avec la caféine. Idem, t. LXXIII, p. 57. — *Du même*, Murexoïne ou tétraméthyl murexide dérivée la caféine. Jarh., p. 436, 1850. — *Schmidt*, Action de la baryte sur la caféine. Ber., t. XIV, p. 813. — *Du même*, Action de l'acide chlorhydrique sur la caféine. Bul. de la Soc. Chim., t. XL, p. 379. — *Du même*. Sur la caféine. Idem, t. XXXVI, p. 632. — *Du même*, Caféidine. Ber., t. XIV, p. 816. — *Du même*, Sels de caféine. Idem, p. 814. — *Du même*, Caféine dans le cacao. Arch. der Phar., septembre 1883. — *Schultzen*, Bromocaféine. Zeit. für Chem., p. 614, et Nitrocaféine. Idem, 1867. — *Schwarzenbach*, Diacétate de quinine. Jarh., p. 363; 1860. — *Stenhouse*, Caféine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CII, p. 126. — *Du même*, Action de l'acide azotique sur la caféine. Idem, t. XLVI,

p. 229. — *Strecker*, Caféidine. Idem, t. CXVIII, p. 360. — *Tanret*, Sur la caféine. Journ. de Phar. et de Chim., 5e série, t. V, p. 591. — *Weyrich*, Dosage de la caféine. Fres. Zeit., t. XII, p. 104. — *Versmann*, De la caféine. Arch. phar., 2e série, t. LXVIII, p. 148. — *Vogel*, Chem. emt., p. 367, 1858. — *Wurtz*, Sur la caféine. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, t. XXX, p. 9.

Albers, Action physiologique et thérapeutique du citrate de caféine. Gaz. des Hôp., avril 1853. — *Botkin*, De l'action du citrate de caféine. Bul. de Thér., t. 71, p. 325. — *Brackenridge*, Action et usage du citrate de caféine. Idem, t. 102, p. 45. — *Dorvalt*, Note sur le café et la caféine. Idem, t. 38, p. 498. — *Dujardin-Beaumetz*, Sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des dérivés de la caféine, et particulièrement de l'éthoxycaféine. Idem, t. 110, p. 261. — *Eulenburg*, Action curative de la caféine dans le traitement de la migraine. Idem, t. 46, p. 518. — *Gastinet*, Arséniate de caféine. Idem, t. 62, p. 229. — *Gubler*, Des propriétés diurétiques du bromhydrate ou du citrate de caféine. Idem, t. 93, p. 523, et t. 94, p. 425. — *Hannon*, Efficacité de la caféine contre la migraine. Idem, t. 39, p. 40. — *H. Lagnoux*, Du traitement de la coqueluche par le valérianate de caféine. Idem, t. 94, p. 335. — *Leblond*, Étude physiologique et thérapeutique de la caféine. Thèse. Paris, 1883. — *Leven*, Action physiologique et médicale de la caféine. Bul. de Phar., t. 74, p. 375. — *F. Riegel*, Sur l'emploi thérapeutique des préparations de caféine. Idem, t. 107, p. 131. — *Silveira*, Sur les bons effets de la caféine dans les affections cardiaques. Idem, t. 112, p. 222. — *W. Skinner*, Étude pharmacologique de la caféine. Idem, t. 111, p. 29. — *Stuhlmann*, Action toxique de la caféine. Idem, t. 52, p. 560. — *Wittstein*, Sur la non-existence du sulfate de caféine. Idem, t. 51, p. 314.

Calcatripine. — *E. Massing*, Sur la calcatripine. Jour. de Phar. et de Chim. 5e série, t. VII, p. 323.

Cannabine. — *T.* et *H. Smith*, Wurtz, Diction. de Chim. — *Fronmuller*, Tannate de cannabine. Bul. de Thér., t. 104, p. 334.

Churchill, Sur l'emploi de la cannabine dans la métrorragie. Bul. de Thér., t. 38, p. 85. — *Dorvault*, De la cannabine. Idem, t. 34, p. 35. — *Du même*, Sur l'emploi de la cannabine dans le choléra. Idem, t. 35, p. 548. — *Hay*, tétanocannabine. Idem, t. 107, p. 189. — *Shaughnessey*, Emploi du chanvre indien en médecine. Idem, t. 34, p. 479. — *Villemin*, Sur les effets salutaires de la cannabine dans le traitement du choléra. Idem, t. 36, p. 337.

Capsicine. — *Braconnot*, De la capsicine. Ann. de Chim. et de Phys., t. VI, p. 1. — *Felletar*, Capsicine, Journ. de Pharm. et de Chim. 4e série, t. XI, p. 347. — *Thresch*, De la capsicine. Phar. Jour. trans., 3e série, t. VI, p. 941, et t. VII, p. 21.

Carapine. — *E. Caventou*, Journ. de Pharm. et de Chim., t. XXXV. — *Grahe*, Répertoire de Chim. appl., t. 1, p. 131, 1858. — *Petroz* et *Robinet*, De la carapine, Jour. de Phar. et de Chim., t. VII, p. 351. — *Hublet*, Carapa, plantes de la Guyane, sup., t. 35, p. 385. — *Lindley*, Flore médicale, p. 152.

Carnine. — *Weidel*, Bul. de la Soc. chim., t. XVI, p. 173.

Castine. — *Landerer*, Buchner's rep., liv. 90.

Cedrine. — *Tanret*, De la cedrine. Bul. de Thér., t. 99, p. 504. — *Dujardin-Beaumetz* et *A. Restrepo*, Propriétés physiologiques et thérapeutiques de la cedrine. Bul. de Thér., t. 100, p. 328.

Cespitine. — *W. Church* et *W. Owen*, De la cespitine, Jour. prakt. Chem., t. LXXXIII, p. 224.

Chelerethryne. — *Naschold*, Chelerethryne. Zeit. für Chem., p. 119, 1870. — *Probst*, Cheleretryne, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXIX, p. 120, et t. XXXI, p. 250. — *Schiel*, Cheleretryne, Jarh., p. 566, 1855.

Chelidonine. — *Godefroy*, Chelidonine, Jour. de Phar., décembre 1824. — *A. Henschke*, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVIII, p. 499. — *E. Massing*, Teneur en alcaloïde de la chelidonine. Idem, 4e série, t. XXIV, p. 84. — *Probst*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXIX, p. 123. — *Reuling*, Idem, t. XXIX, p. 131. — *Will*, Idem, t. XXXV, p. 113.

Chenopodine. — *Gorup-Besanez*, Chenopodine. Deut. chem. Gesell., p. 147, 1874. — *Reinsch*, Chem. Cent., p. 576, 1864, et p. 32, 1868.

Chioccocine. — *Brandes*, Ann. der Chem. u. Phar.

Chlorogenine. — *O. Hesse*, De la chlorogenine, Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. V, p. 153. — *Palm*, Sur la chlorogenine. Jarh. Chem., p. 615, 1863.

Cinchonamine. — *Arnaud*, Sur les écorces du quinquina cuprea. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. V, p. 560. — *Du même*, Sur la cinchonamine. Idem. 5e série, t. IV, p 578, et t. VIII, p. 256. — *Arnaud* et *Padé*, Recherches sur l'acide nitrique et la cinchonamine. Comp. rend., 16 juin 1884. — *Cownley* et *Paul*, Nouvel alcaloïde du Cinchona cuprea. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VI, p. 635. — *Freidel*, Sur la forme cristalline de la cinchonamine. Idem, t. XVII, p. 318. — *Hesse*, Cinchonamine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCIX, p. 62.

Sée et *Bochefontaine*, Action du sulfate de cinchonamine sur la circulation et les sécrétions. Bul. de Thér., t. 109, p. 430.

Cinchonicine. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CXLVII, p. 242; t. CLXXVIII, p. 253; t. CLXVI, p. 277. — *Du même*, Sels de cinchonicine. Idem, t. CLXXVIII, p. 256. — *Howard*, Cinchonicine. Chem. soc. of London, t. XXV, p. 102.

Debout, Un mot sur les divers alcaloïdes du quinquina et spécialement sur la cinchonicine. Bul. de Thér., t. 48, p. 266.

Cinchonidine. — *Baetcke* et *Claus*, Sur la phenylhomocinchonidine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. V, p. 453. — *Claus* et *Bock*, Méthylcinchonidine et diméthylcinchonidine. Ber., t. XIII, p. 2191. — *Claus* et *Dennebauer*, Dérivés alcooliques de la cinchonidine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 524. — *Claus* et *Weller*, Sur la cinchonidine. Ber., t. XIII, p. 85. — *Des mêmes*, Dinitrocinchonidine. Idem, t. XIX, p. 774. — *Des mêmes*, Éthylcinchonidine. Idem, t. XIV, p. 19. — *Des mêmes*, Isoamylcinchonidine. Idem, t. XIV, p. 1922. *Fleury*, Cinchonidine, Comp. rend., t. LXXXII, p. 268. — *Hesse*, Apocinchonidine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCV, p. 327. — *Du même*, Hydrochlorapocinchonidine. Idem, t. CCV, p. 346. — *Du même*, Combinaison de cinchonidine et de phénol. Idem, t. CLXXXII, p. 160. — *Du même*, Méthylcinchonidine. Ber., t. XIV, p. 47. — *Du même*, Cinchonidine. Idem, t. CXXXV, p. 333; t. CLXXVI, p. 219 et 240; t. CCV, p. 116; t. CLXXXI, p. 137. — *Du même*, Sur la cinchonidine et l'homocinchonidine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXVI, p. 415. — *Hoogewerff* et *Van Dorpp*, Oxydation de la cinchonidine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCIV, p. 90. — *Howard*, Éthylcinchonidine. Chem. Soc. of London, t. XXVI, p. 1181. — *Leers*, Cinchonidine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXII, p. 147. — *Pasteur*, Cinchonidine. Comp. rend., t. XXXVI, p. 26; t. XXXVII, p. 110. — *Skalweit*, Dibromocinchonidine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXLII, p. 103. — *Du même*, Oxycinchonidine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXI, p. 263. — *Sraup*, Cinchonidine et homocinchonidine Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 530. — *Du même*, Dérivés hydrogénés de la cinchonidine. Idem, t. XXX, p. 519. — *Sraup* et *Wortmann*, Sur la cinchonidine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. XXXIV, p. 187. — *Des mêmes*, Cinchonidine. Idem, t. CXCVII, p. 226, et t. CCI, p. 300. — *Stahlsmidt*, Iodure de méthylcinchonidine. Idem. t. C, p. 221. — *Weidel*, Oxydation de la cinchonidine. Jarh., p. 772, 1875. — *Winckler*, Cinchonidine. Idem, p. 260, 1847-48. — *Zorn*, Hydrochloropocinchonidine. Jour. für prakt. Chim., 2e série, t. VIII, p. 280.

Bouchardat, Sulfate de cinchonidine. Bul. de Thér., t. 92, p. 304. — *Bourru*, Sulfate de cinchonidine et de quinine dans les fièvres intermittentes. Idem, t. 98, p. 285. — *D. Cerna*, Contribution à l'étude physiologique de la cinchonidine et de la quinine. Philadelphia med. Times, p. 493, juillet 1880. — *F. Coletti*, Sur l'action physiologique et thérapeutique de la cinchonidine. Idem, t. 94, p. 46. — *O. Henri*, Le sulfate de cinchonidine est-il ocytocique? Idem, t. 106, p. 123. — *Marty*, Contribution à l'étude du sulfate de cinchonidine. Idem, t. 106, p. 355, 394, 450. — *Widdell*, Sur l'avantage qu'il y aurait à remplacer la quinine par la cinchonidine dans le traitement des fièvres intermittentes. Idem, t. 92, p. 178.

Cinchonine. — *Bill*, Réactif de la cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXV, p. 36. — *Bodeker*, Perchlorate de cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, p. 59. — *Boutlerow* et *Wischnegradsky*, Sur la cincholutinine, dérivée de la cinchonine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXIII, p. 533. — *E. Caventou*, Oxydation de la cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. VIII, p. 56. — *Claus* et *Kemperdieh*, Dérivé éthylé de la cinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 412. — *Claus* et *Muller*, Dérivé méthylé de la cinchonine. Ber., t. XXXVI, p. 413. — *Des mêmes*, Bromure de méthyléthylcinchonine. Idem, t. XIII, p. 2294. — *Des mêmes*, Méthylcinchonine, diméthylcinchonine. Idem, t. XIII, p. 2290. — *Claus* et *Trenpel*, Dérivé benzilé de la cinchonine. Idem, t. XXXVI, p. 414. — *Des mêmes*, Benzylcinchonine. Idem, t. XIII, p. 2294. — *Dauber*, Cristallisation du perchlorate de cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, p. 66. — *Dobbie* et *Ramsay*, Deut. Chem. Gesell., p. 258 et 324, 1878. — *Dolfus*, Cyanoferrate de cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXV, p. 224. — *Elderhost*, Fluorhydrate de cinchonine. Idem, t. LXXIX, p. 80. — *Du même*, Urate de cinchonine. Idem, t. LXXIV, p. 81. — *Fileti*, Action du brome sur la cinchonine. Ber., t. XII, p. 424. — *Du même*, Distillation d'un mélange de zinc et de cinchonine. Gaz., chim. ital., t. XI, p. 20. — *Du même*, Recherches sur la cinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIII, p. 92. — *W. Greville*, Sur le bleu de cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXIX, p. 307. — *Groves*, Iodure d'iodhydrate de cinchonine. Jarh., p. 372, 1858. — *Hahn*, Chloroplatinate de cinchonine. Jarh., p. 372, 1858. — *Hazura* et *Weidel*, Cinchonine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXIX, p. 248. — *Hesse*, Acétylcinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCV, p. 231. — *Du même*, Sur le sulfate de cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XLII, p. 529. — *Du même*, Sur l'homocinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCV, p. 203 et 320. — *Du même*, Formule de la cinchonine. Idem, t. CCV, p. 211 et 213. — *Du même*, Faits relatifs à la cinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXIX, p. 87; Hydrocinchonine. Idem, t. XXXIX, p. 189. — *Du même*, Cinchonine et hydrocinchonine. Idem, t. XXXIX, p. 538. — *Du même*, Hydrocinchonine. Ber., t. XV, p. 855. — *Du même*, Dicinchonine. Idem, t. X, p. 2156. — *Du même*, Sur la solubilité de la cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVII, p. 204. — *Du même*, Pouvoir rotatoire de la cinchonine. Idem., t. CLXVI, p. 253; t. CLXXVI, p. 231; t. CLXXXII, p. 143. — *Du même*, Sur la cinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 418. — *Du même*, Essai du sulfate de cinchonine. Idem, t. XXXV, p. 650. — *Hinterberger*, Cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XIX, p. 302. — *Du même*, Chloromercurate de cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXVII, p. 201. — *Hlasiwetz*, Analyse de la cinchonine. Idem, t. LXXVII, p. 50. — *Du même*, Sublimation de la cinchonine. Idem, t. LXXVI, p. 49. — *Hoogewerf* et *Von Dorpp*, Oxydation de la cinchonine. Idem, t. CCV, p. 90. — *How*, Sulfite de cinchonine. Jarh., p. 571, 1855. — *Jörgensen*, Iodure d'iodhydrate de cinchonine. Jour. für prakt. Chim., 2e série, t. III, p. 147. — *Du même*, Iodosulfates et iodoséléniates de cinchonine. Idem, t. XV, p. 69. — *Du même*, Iodooxalates de cinchonine. Idem, t. XV, p. 74. — *Jungfleisch* et *Léger*, Recherches sur les isomères optiques de la cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 177 et 241. — *Kœnings*, Chlorure de cinchonine. Ber., t. XIV, p. 103 et 286. — *Du même*, Oxydation de la cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. I, p. 170. — *Du même*, Sur la cinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 84. — *Du même*, Action du perchlorure et de l'oxychlorure de phosphore sur le chlorure de cinchonine. Idem, t. XXXV, p. 143. — *Kopp*, Monobromocinchonine. Jarh., p. 822, 1876. — *Laurent*, Bibromocinchonine. Comp. rend. des travaux de chimie, p. 311, 1849. — *Latour*, Bromhydrate de cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXV, p. 594. — *Lioubavine*, Action des alcalis sur la cinchonine. Bull. de la Soc. chim., t. XXX, p. 28. — *Martins*, Platinocyanure de cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXVII, p. 376. — *Œschner* et *Coninck*, Bases fournies par la distillation sèche de la cinchonine. Bul. de la Soc. de Chim., t. XXXIV, p. 193. — *Des mêmes*, Produits de la distillation de la cinchonine avec la potasse. Idem, t. XXXV, p. 353. — *Oudemans*, Solubilité de la cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., t. XIX, p. 332. — *Pelletier*, Découverte de la cinchonine. Idem, t. VII,

p. 252, et t. X, p. 10. — *Pichet*, Malate de cinchonine. Ber., t. XIV, p. 2649. — *Prunier*, Sur les meilleurs dissolvants de la cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 135. — *Schabus*, Cristallisation de la cinchonine. Jarh., 509, 1854. — *Schutzenberger*, Benzylcinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CVIII, p. 351. — *Du même*, Hydrocinchonine. Idem, t. CVIII, p. 1179. — *Schwab*, Cristallisation de la cinchonine. Jarh., 363, 1860. — *Schwarz*, Cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXVIII, p. 380. — *Sraup*, Oxydation de la cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXCVII, p. 381, et CCI, p. 294. — *Du même*, Sur la cinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXII, p. 255. — *Stahlsmidt*, Dérivés méthylés de la cinchonine et de ses isomères. Ann. der Chem. u. Phar., t. XC, p. 218. — *Du même*, Méthylcinchonine. Idem. t. XC, p 219. — *Streeker*, Oxycinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XLXIV, p. 265. — *Du même*, Transformation de la cinchonine en une base isomérique avec la quinine. Ann. de Chim. et de Phys , 3e série, t. LXVII, p. 91. — *Weidel*, Base dérivée de la cinchonine. Jarh., p. 770, 1875. — *Du même*, Oxydation de la cinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXIII. — *Weidel* et *Schmidt*. Idem, CLXVII, p. 76. — *Williams Greville*, Distillation de la cinchonine avec la potasse. Jarh., 548, 1855. — *Du même*, Sur les bases volatiles produites dans la distillation de la cinchonine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLV, p. 488. — *Wischnegradsky*, Oxydation de la cinchonine. Ber., t. XIII, p. 2318. — *Zorn*, Hydrochlorapocinchonine. Jour. für prakt. Chem., 2e série, t. VIII, p. 280. — *Du même*, Dihydrocinchonine. Idem, p. 293.

Bouchardat. *Delondre* et *Girault*, Histoire physiologique et thérapeuthique de la cinchonine. Supplément à l'Annuaire thérapeutique de Bouchardat, 1856. — *Bouchardat*, Rapport et discussion à l'Académie de médecine. Bul. de l'Acad. de Méd., t. XXV, 1859 et 1860. — *Bouchardat*, De l'action physiologique et thérapeutique de la cinchonine en particulier contre les fièvres intermittentes. Bul. de Thér., t. 51, p. 182. — *Briquet*, Traité thérapeutique du quinquina et de ses préparations. Paris, 1855. — *Debout*, Note sur les tannates de quinine et de cinchonine. Idem, t. XLIII, p. 403. — *Du même*, Un mot sur les divers alcaloïdes du quinquina et spécialement de la cinchonine. Idem, t. XLVIII, p. 266. — *Dufour*, Observations sur l'usage du sulfate de cinchonine. Rev. méd., t. VI, p. 143, 1821. — *Dufresne*, Observations sur la cinchonine. Bibl. de Genève, t. II, 1831. — *Calloud*, Moyen de rendre la cinchonine fébrifuge. Idem, t. I, p. 14. — *Castiglioni*, De la valeur du tannate de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes. Idem, t. 43, p. 420. — *Chomet*, Observations sur l'emploi du sulfate de cinchonine dans les fièvres intermittentes. Nouv. Jour. de Méd., novembre 1821 et mars 1825. — *Hudellet*, Étude comparative des deux sulfates de quinine et de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes. Sup. à l'Ann. thér. de Bouchardat, 1856, p. 121. — *Laveran*, Étude sur l'action comparée du sulfate de cinchonine et de quinine dans le traitement des fièvres intermittentes d'Afrique. Gaz. méd. de Paris, 1856. — *Marianini*, Observatione sul la pratica del solfato di cinchonina, 1826. — *Moutard-Martin*, Mémoire sur la valeur du sulfate de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes. Mémoires de l'Acad. de Méd., t. XXIV, 1860. — *Michel Lévy*, Sur le traitement des fièvres intermittentes par le sulfate de cinchonine. Bul. de Thér., t. LVIII, 1860. — *Nieuwenhuis*, Dissertation sur la cinchonine. Amsterdam, 1823. — *Nonat*, Sulfate de cinchonine. Bul. de l'Acad. de Méd., t. XXV, 1859-1860. — *Pepper*, Possibilité de remplacer les préparations de quinine par celles de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes. Bul. de Thér., t. XLIV, p. 421. — *Pothier*, Emploi du sulfate de quinine et du sulfate de cinchonine dans le traitement des fièvres intermittentes. Thèse, Paris, 1821. — *Sée* et *Bochefontaine*, Pouvoir toxique de la cinchonine. Idem, t. 105, p. 381. — *Thompson*, Sulfate de cinchonine contre la fièvre intermittente. Idem, t. XXXIX, p. 286. — *Wahn*, Emploi du sulfate de cinchonine contre les fièvres paludéennes intermittentes et rémittentes. Ann. de Méd. et Chir. prat. Paris, 1854. — *Du même*, Nouvelles observations sur l'emploi du sulfate de cinchonine dans les fièvres paludéennes. Idem, 1855.

CINCHOTÉNICINE. — *Hesse*, Sur la cinchoténicine. Bull. de la Soc. chim., t. XXXII. — *Du même*, Cinchoténicine. Deut. Chem. Gesel., p. 1983, 1878.

Cinchoténidine. — *Sraup* et *Wortmann*, Cinchoténidine. Liebig's Ann. Chem., t. CXCVII, p. 226.

Cinchoténine. — *E. Caventou* et *Ed. Willm*, Sur la cinchoténine. Bul. de la Soc. chim., t. XII, p. 214. — *Hesse*. Cinchoténine. Ann. der Chem. und Phar., t. CLXXVI, p. 232. — *Du même*, Chloraurate de cinchoténine. Ber., t. XI, p. 1984. — *Sraup*, Cinchoténine. Ann. der Chem. und Phar., t. CXCVII, p. 376.

Cinchovatine. — *Manzini*, Sur la cinchovatine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. VI, p. 127. — *Du même*, Mémoire sur la cinchovatine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. II, p. 95. — *Hesse*, Sur les alcaloïdes de l'écorce de Remigia purdiacana. Idem, 5e série, t. XII, p. 471.

Cocaine. — *Bignon*, Sur la cocaïne et son benzoate. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIV, p. 128. — *Byron*, Emploi de la cocaïne dans la vaseline liquide. Idem, t. XVII, p. 546. — *Fluckiger*, Sur la cocaïne et l'atropine. Idem, 5e série, t. XIII, p. 614. — *Giesel*, Nouvelle réaction de la cocaïne. Idem, 5e série, t. XVI, p. 355. — *Hirschberg*, Observations sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. XIII, p. 119. — *Hegmann*, Intoxication par la cocaïne. Idem, 5e série, t. XIII, p. 270. — *Hopé*, Contribution à l'étude des alcaloïdes du coca. Idem, 5e série, t. XVII, p. 120. — *Jacket*, Observations sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. XIII, p. 119. — *Keyser*, Observations sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. XIII, p. 119. — *Kœlher*, Essai des feuilles du coca. Idem, t. XVII, p. 41. — *Lossen*, Alcaloïdes de la coca. Ann. der Chem. und Phar., t. CXXXII, p. 351. — *Du même*, t. CXXI, p. 374, et t. CXXXIII, p. 352. — *Lyons*, La cocaïne et ses sels. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 118 et 202. — *Merck*, Cocaïne et ses sels. Idem, 5e série, t. XI, p. 28. — *Du même*, Cocaïne artificielle. Idem, 5e série, t. XIV, p. 293. — *Niemann*, Alcaloïde. Jarh., 1860, p. 365. — *Niemann* et *Wœlher*, Alcaloïdes de la coca. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. LVIII, p. 167. — *Obersteiner*, Observations sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. XIII, p. 119. — *Polenske*, Sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. XV, p. 36. — *Skraup*, Sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. XIV, p. 293. — *Truphene*, Extraction de la cocaïne. Idem, 5e série, t. III, p. 329. — *Wohler*, Sur un nouvel alcaloïde contenu dans les feuilles de coca. Ann de Chim. et de Phys., 3e série, t. LIX, p. 479. — *Wöhler* et *Buff*, Nouvelles recherches sur la cocaïne. Idem, 5e série, t. LXV, p. 233.

Beaillet, De l'emploi de la cocaïne dans le traitement de l'hydrocèle par la teinture d'iode. Bul. de Thér., t. 113, p. 96. — *Bignon*, Des propriétés toxiques de la cocaïne. Idem, t. 111, p. 121. — *Du même*, De l'antagonisme de la cocaïne et de la strychine. Idem, t. 111, p. 364. — *Du même*, Sur les solutions de cocaïne dans la vaseline liquide médicinale. Idem, t. 112, p. 445. — *Bois*, Troubles gastriques graves produits par la grossesse, guérison par la cocaïne. Idem, t. 110, p. 507. — *Bruns*, Cocaïne dans la litholapaxie. Idem, t. 110, p. 280. — *Cazin*, Vaginisme guéri par la cocaïne. Idem, t. 108, p. 279. — *Chiari*, La cocaïne dans le traitement des maladies du pharynx, du larynx et des fosses nasales. Idem, t. 113, p. 187. — *Compain*, Injections hypodermiques de chlorhydrate de cocaïne. Idem, t. 111, p. 144. — *Cresswell Baber*, Action de la cocaïne sur la muqueuse nasale. Brit. med. Jour., mars 1885. — *Demarle*, Essai sur la coca du Pérou. Thèse, Paris, 1862. — *Dujardin-Beaumetz*, De l'emploi de la cocaïne dans les affections nasales. Bul. de Ther., t. 112, p. 40. — *A. Herrgott*, De la cocaïne en obstétrique. Idem, t. 108, p. 369. — *Heymann*, Intoxication par la cocaïne. Idem, t. 110, p. 95. — *Holz*, Cocaïne et vomissements incoercibles. Idem, t. 108, p. 516. — *Irtenford*, De l'usage de la cocaïne en chirurgie. Idem, t. 109, p. 516. — *Gessop*, Emploi de la cocaïne comme mydriatique combiné à l'atropine. Idem, t. 110, p. 518. — *Kahr*, La cocaïne dans le traitement de la morphinomanie. Idem, t. 110, p. 132. — *Kurz*, La cocaïne dans l'angine phlegmoneuse. Idem, t. 110, p. 559. — *Lafosse*, Sur l'emploi de la cocaïne pour faciliter l'introduction du siphon stomacal. Idem, t. 109, p. 121. — *Lermoyer*, De l'anesthésie par la cocaïne. Idem, t. 108, p. 108. — *Manassein*, De la cocaïne contre le mal de mer. Idem, t. 110, p. 185. — *Moncorvo*, Du chlorhydrate de cocaïne dans le traitement de la coqueluche. Idem, t. 109, p. 254. — *Morelle* et *Buccola*, Recherches sur l'action de la cocaïne. Idem, t. 104, p. 383. — *Nettleship*, Dangers de la cocaïne. Idem, t. 110, p. 95. — *Meyer* et *Bardet*, Pro-

priétés physiologiques de la cocaïne. Idem, t. 108, p. 122. — *Obissier*, Note sur l'emploi de la cocaïne dans la fissure de l'anus. Idem, t. 108, p. 11. — *Reder*, Du chlorhydrate de cocaïne contre les douleurs otalgiques, suite d'une inflammation catarrhale de la caisse. Idem, t. 108, p. 475. — *Skinner*, Etude pharmacologique de la cocaïne. Idem, t. 111, p. 29. — *Schilling*, Empoisonnement par la cocaïne. Idem, t. 110, p. 520. — *Van Noorden*, De la cocaïne dans l'anesthésie cardiaque. Idem, t. 112, p. 325. — *Weiss*, Lithotritie pratique sous l'anesthésie par la cocaïne. Idem, t. 109, p. 254.

Codamine. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CLIII, p. 5; Idem, sup., t. VIII, p. 280.

Codéine. — *Amstrong*, Sur la codéine. Deut. Chem. Gesel., p. 128, 1871. — *Anderson*, Sur la constitution et les produits de décomposition de la codéine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXIV, p. 493. — *Du même*, Constitution et composition de la codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XIX, p. 465. — *Du même*, Codéine. Comp. rend. des travaux de Chim., p. 321, 1850. — *Du même*, Iodocodéine. The Edimb. New Philos. Jour., janvier 1851. — *Bodeker*, Perchlorate de codéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, p. 63. — *Bouchardat* et *Boudet*, Pouvoir rotatoire de la codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXIII, p. 288. — *Brown*, Diiodocodéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XCII, p. 325. — *Burnside* et *Mathiessen*, Action du chlorure de zinc sur la codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XV, p. 386. — *Coucrbe*. Ann. de Chim. et de Phys., t. LIX, p. 158. — *Dolfus*, Chlorocodéine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXV, p. 217. — *Dott*, Bromhydrate de codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. X, p. 273. — *Du même*, Codéine, sa production artificielle. Idem, t. XIV, p. 141. — *Gerhardt*, Codéine. Rev. sc., t. X, p. 203. — *Gerichten*, Chlorocodéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCX, p. 114. — *Du même*, Bromocodéine. Idem, t. CCX, p. 111. — *Du même*, Bases chlorées dérivées de la codéine par action du perchlorure de phosphore à froid et à chaud. Idem, t. CCX, p. 107. — *Du même*, Bases bromées dérivées de la codéine. Idem, p. 115. — *Gerichten* et *Schrötter*, Action de la chaleur sur l'iodure de méthyléthylcodéine. Ber., t. XV, p. 1486. — *Des mêmes*, Sur l'éthylbromocodéine. Idem, p. 1485. — *Gregory*, Codéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVI, p. 44. — *Grimaux*, Pouvoir rotatoire de la codéine artificielle. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI. — *Haidenger*, Caractères optiques et cristallographiques de l'iodocodéine. Ann. de Pogg., t. LXXX, p. 553. — *Hesse*, Réaction de la codéine. Ber., t. XI, p. 983. — *Du même*, Pouvoir rotatoire de la codéine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. CLXXVI, p. 191. — *Jörgensen*, Pentaiodure de codéine. Deut. Chem. Gesel., p. 460, 1869. — *Kopp*, Cristallisation de la codéine. Einleit. in die Krystall., p. 266. — *Kubly*, Solubilité de la codéine. Jarh., p. 823, 1866. — *Lafon*, Réaction de la codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 127, et t. XIV, p. 234. — *Liebig*, Analyse de la codéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVI, p. 46. — *Lindo*, Réaction de la codéine. Ber., t. XI, p. 997. — *Merck*, Préparation de la codéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XI, p. 271. — *Miller*, Cristallisation de la codéine. Idem, t. LXXVII, p. 350. — *Raby*, Nouvelles réactions caractéristiques de la codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 402. — *Regnault*, Codéine. Ann. de Chim. et de Phys., t. LIX, p. 158. — *Robiquet*, Préparation de la codéine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXI, p. 10. — *Schroder*, Densité de la codéine. Ber., t. XIII, p. 1074. — *Wanklyn* et *Gamgée*, Oxydation de la codéine. Jarh., p. 296, 1868. — *Well*, Codéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVI, p. 44. — *Winckler*, Préparation de la codéine, Repert. für Phar., t. XLIV, p. 459. — *Wright*, Acétylcodéine et dérivés. Chem. Soc. of London, t. XXVII, p. 1031. — *Wright* et *Beckett*, Butyrylcodéine et dérivés. Idem, t. XXIII, p. 15 et 321. — *Des mêmes*, Tétraiodure de codéine. Idem, p. 324. — *Des mêmes*, Benzoylcodéine, succinylcodéine. Idem, p. 689. — *Des mêmes*, Dicodéine. Idem, p. 686. — *Des mêmes*, Tartrylcodéine, Idem, p. 695.

Barbier, Essai sur la codéine employée à l'intérieur et à l'extérieur. Bul. de Thér., t. 6, p. 240 et 241. — *Barney*, De l'action toxique de la codéine. Idem, t. 93, p. 560. — *Berthé*, Action physiologique et thérapeutique de la codéine. Idem, t. 51, p. 234. — *Beurmann*, Note sur l'action du chlorhydrate de codéine. Idem, t. 106, p. 496. — *Bouchut*, De la

codéine, recherches thérapeutiques. Idem, t. 82, p. 289 et 337. — *Budbery*, Sur la codéine. Idem, t. 101, p 141. — *Emminghaus*, Note sur un cas de boulomie traitée par la codéine. Idem, t. 87, p. 47. — *Manthner*, Utilité de la codéine dans le blépharospame non inflammatoire des enfants. Idem, t. 53, p. 43. — *Yvon*, Sur la codéine. Idem, t. 106, p. 548.

Codénine (voir Codéine).

Colchicine. — *Geiger*, De la colchicine. Ann. der Chem. u. Phar., t. VII, p. 274. — *Geiger* et *Hesse*. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XX, p. 165. — *Gelderle*, Présence dans la bière d'un alcaloïde semblable à la colchicine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIV, p. 338. — *Hertel*, Sur la colchicine. Idem, 5e série, t. 111, p. 575. — *Houdé*, Colchicine cristallisée. Idem, t. X, p. 100. — *A. Houdès*, De la colchicine cristallisée, Répert. de Phar., p. 326, 1884. — *H. Houdoux*, Étude sur le colchique d'automne. Thèse, Paris, 1880. — *Hubler*, Colchicine. Jarh., p. 450, 1864. — *Laborde* et *Houdé*, Colchicine cristallisée, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XI, p. 373. — *Ludwig*, Colchicine. Idem, 4e série, t. 11, p. 490. — *Krenner*, Détermination de la colchicine. Idem, 5e série, t. XVIII, p. 4. — *Maisch*, Colchicine. Idem, 4e série, t. VIII, p. 364. — *Oberlin*, Colchicine. Idem, 3e série, t. XXX, p. 341, et t. XXXI, p. 248. — *Zeisel*, Colchicine. Idem, 5e série, t. X, p. 102, et t. XVI, p. 136. — *Du même*, Colchicine et colchicéine. Bul. de la Soc. Chim., t. XL, p. 147.

Goupil, Mémoire sur le colchique d'automne, son action physiologique et ses effets thérapeutiques dans le rhumatisme et dans la goutte. Arch. gén. de Méd., 5e série, t. XVIII, p. 37. — *Heyfelder*, De la colchicine employée en injections hypodermiques dans les affections rhumatismales. Berliner Klin. Wochens., 9 avril 1877. — *Josyet*, De l'action physiologique de la colchicine chez la grenouille. Mémoires de la Soc. de Biol., 1867. — *Mader*, Injections de colchicine dans la sciatique. Bul. de Thér., t. 98, p. 188. — *J. Rossbach*, Action physiologique de la colchicine. Idem, t. 91, p. 425.

Collidine. — *Anderson*, De la collidine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. XCIV, p. 358. — *Bayer* et *Ador*, Synthèse de la collidine. Idem, t. CLV, p. 294. — *Kraemer*, Formation de la collidine. Deut. Chem. Gesel., p. 262, 1870. — *Vohl* et *Eulenburg*, Jarh. Chem., p. 822, 1871. — *Weidel*, Dérivés de la collidine. Deut. Chem. Gesel., t. XII, p. 1989. — *Wischnegradski*, Oxydation de la collidine. Idem, p. 1506, 1879. — *Wurtz*, Dérivés. Compt. rend., t. LXXXVIII, p. 454 et 1554.

Colloturine. — *Hesse*, De la colloturine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXII, p. 352.

Conhydrine. — *Werthheim*, Conhydrine. Ann. der Chem. u. Phar., t. C, p. 329. — *Du même*, Éthylconhydrine. Jarh., p. 435, 1863.

Connessine. — *Polstorff* et *Schirmer*, Sur la connessine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 527. — *Stenhouse*, Connessine. Jarh., p. 416, 1864.

Conicine, Conine, Conitine. — *Bauer*, Iodure d'iodhydrate de conicine. Jarh., p. 860, 1874. — *Blyth*, Sur la conicine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXX, p. 73 et 77. — *Boutron*, Sur la conicine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série. t. XXXII, p. 128 et 277. — *Boutron* et *Henry*, Recherches sur l'alcalinité de la conicine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. LXI, p. 337. — *Boutron*, *Charlard* et *O. Henry*, Sur la conicine. Idem, p. 337. — *Brandes*, Découverte de la conicine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VI, p. 47. — *Deschamps*, Sur la conicine. Idem, 2e série, t. XXI, p. 77. — *Devay*, Recherches sur la conicine. Idem, 3e série, t. XXII, p. 150. — *Devay* et *Guillermond*, Sur le principe actif de la ciguë. Idem, t. XXI, p. 350. — *Dragendorf*, Conicine. Idem, t. XX, p. 402. — *Geiger*, Sur la conicine. Mag. für Phar., t. XXXV et XXXVI. — *Gerhardt*, Sur la conicine. Comp. rend. des Trav. de Chim., p. 373, 1849. — *Giesecke*, Sur la conicine. Arch. de Phar., V. Brandes, t. XX, p. 97. — *Grunzweig*, Oxydation de la conicine. Ann. der Chim. u. Phar., t. CLXII, p. 217. — *Hoffmann*, Diméthylconicine. Ber., t. XIV, p. 708. — *Du même*, Chlorhydrate de conicine. Idem, p. 707. — *Du même*, Transformation de la conicine en propylpipéridine. Compte rend., t. XCVIII, p. 235. — *Kékulé* et *Planta*, Sur la conicine. Ann. der Chim. u. Phar., t. LXXXIX, p. 130. — *Kirchmann*, Conine, nicotinespartéine. Jour. de Phar. et de

Chim., 4e série, t. XXIV, p. 485. — *Ladenburg*, Synthèse de la conicine. Idem, 5e série, t. XV, p. 43. — *Michael*, Paraconicine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 284. — *Michael* et *Gunderlach*, Ann. Chem. Jour., t. II, p. 172. — *Des mêmes*, Synthèse de la méthylconicine. Bul. de la Soc. de chim., t. XXXV, p. 142. — *Mourrut*, Bromhydrate de cicutine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXVI, p. 64. — *Ortigosa*, Sur la conicine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XLII, p. 313. — *Petit*, Propriétés de la conicine. Ber., t. X, p. 896. — *Du même*, Chlorhydrate de conicine. Jarh., p. 898, 1878. — *Prevost*, Bromhydrate de cicutine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXX, p. 429. — *Schiff*, Paraconicine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLVII, p. 352, t. CXVII, p. 88. — *Du même*, Paradiconicine. Idem, t. CLXVI, p. 99. — *Du même*, Synthèse de la paraconicine. Jour. de Phar. et de Chim. 4e série, t. XIV, p. 77, et t. XVI, p. 68. — *Du même*, Combinaison de conicine et d'aldéhyde, Ber., t. VI, p. 143. — *Schorme*. Sur la conicine et ses sels. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 36. — *Schotten*, Sur la conicice et ses sels. Idem, t. XXXIX, p. 245. — *Zepharowich*, Chlorhydrate de conicine. Jarh., p. 434, 1863.

Bochefontaine et *Tyriakian*, Sur les propriétés physiologiques de la conicine. Bul. de Thér., t. 94, p. 516. — *Demme*, Un cas de tétanos rhumatismal traité par la cicutine. Idem, t. 112, p. 326. — *Devay*, De l'emploi du principe actif de la ciguë dans le traitement des maladies cancéreuses et des engorgements réfractaires. Idem, t. 42, p. 529. — *Dujardin-Beaumetz*, Des propriétés physiologiques et thérapeutiques du bromhydrate de cicutine. Idem, t. 91, p. 1, et 41. — *Gubler*, Action de la conicine sur la sensibilité cutanée. Idem, t, 88, p. 90. — *Martin-Damourette*, Étude de physiologie expérimentale et thérapeutique sur la ciguë et son alcaloïde. Idem, t. 79, p. 14, 60, 104, 145, 340, 390, 481. — *Mourrut*, Bromhydrate de cicutine. Idem, t. 91, p. 1, et 41. — *Murawieff*, Emploi thérapeutique de la conicine. Idem, t. 48, p. 425. — *Prevost*, Note relative à l'action physiologique du bromhydrate de conine. Idem, t. 97, p. 138. — *Scheiltz*, Sur le parallélisme d'action de la conine et du curare au point de vue chimique. Zeit. für klin. and., 1881. — *Schulz* et *Schroff*, Parallélisme entre l'action de la conine et celle du curare. Idem, t. 105, p. 186. — *Tuloup*. Sur l'emploi thérapeutique du bromhydrate de cicutine. Idem, t. 99, p. 286. — *Walfender*, Traitement de l'épilepsie par le bromhydrate de cicutine. Idem, t. 108, p. 95.

Coptine. — *E. Z. Gros*, Coptine. Jarh. Chem., p. 914, 1874.

Corydaline. — *P. Doebereiner*, Sur la coraline. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVIII, p. 288. — *Leube*. De la coraline. Viert. prak. Phar., t. IX, p. 524. — *Muller*, Corydaline, Idem, t. VIII, p. 526. — *Peschier*, Note sur la corydaline. Neü. Jour. v. Trommsd., t. XVII, p. 80. — *Ruickholdt*, Sur la corydaline. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXIV, p. 369. — *Waekenroder*, Contribution à l'étude de la corydaline. Arch. karst., t. VIII, p. 1826. — *Wike*, Corydaline, éthylcorydaline. Bul. de la Soc. chim., t. VI, p. 412. — *Winckler*, Phar. cent., p. 301, 1832.

Cotarnine. — *Gerichten (von)*, Sur le bibromure de bromocotarnine, Ber., t. IV, p. 311. — *Du même*, Dérivé acide de la cotarnine. Idem, t. 311. — *Du même*, Bromocotarnine. Idem, t. 311. — *Du même*, Cotarnine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 624. — *Jorgensen*, Triiodure de cotarnine. Deut. chem. Gesel., p. 406, 1869. — *Mathiessen* et *Potter*, Dérivé acide de la cotarnine. Ann. der Chem. u. Phar., sup., t. II, p. 379. — *Mathiessen* et *Burnside*, Cotarnine. Idem, t. VIII, p. 62. — *Mathiessen* et *Wright*, Cotarnine. Idem. t. VIII, p. 62 et 67. — *Wölher*, Cotarnine. Idem, t. 4, p. 19. — *Wright*, Cotarnine. Bul. de la Soc. chim., t. XXX, p. 406. — *Du même*, Bromocotarnine. Chem. Soc. of London, t. XXXII, p. 531. — *Du même*, Hydrocotarnine. Idem, t. XXXII, p. 529. — *Wright* et *Becket*, Dérivés de l'hydrocotarnine. Chem. Soc. of London, t. XXIX, p. 165.

Coumarine. — *Baeseeke*, Dérivés chlorés de la coumarine. Bul. de la Soc. chim., t. XIV, p. 312. — *Barbier*, De la coumarine. Thèse, Paris, 1879. — *Fetting*, Constitution de la coumarine. Zeit. Chem., p. 595, 1868. — *Fetting* et *Lieben*, Synthèse de la coumarine. Liebeg's Ann. Chim., t. CLIII, p. 360. — *Jobst* et *Hesse*, Paracoumarine. Deut. Chem. Gesel., p. 249, 1877. — *Perkin*, Constitution de la coumarine, Chem. Soc. Journ., 2e série,

t. VII, p. 191. — *Du même*, Dérivés chlorés de la coumarine. Idem, t. IX, p. 37. — *Du même*, Dérivés bromés de la coumarine. Bul. de la Soc. chim., t. XIV, p. 454. — *Du même*, Coumarine proprionique. Deut. Chem. Gesel., p. 1599, 1875. — *Du même*, Coumarine butyrique. Ann. Chem. Phar., t. CXLVII, p. 233. — *Du même*, Coumarine valérique. Idem, p. 235. — *Reinsch*, Coumarine. Neu. Jarh. der Phar., t. XXVIII, p. 65. — A. *Strecker*, De la coumarine. Lehr. Org. Chem., p. 744, 1867. — *Tiemann* et *Herzfeld*, Préparation synthétique de la coumarine. Deut. Chem. Gezel., p. 283, 1877. — *Williamson*, Réaction de la coumarine. Jour. Soc. Chim., 2e série. t. XIII, p. 850. — *Zwenger*, Hydrocoumarine. Bul. de la Soc. chim., t. XIV, p. 451.

Créatine. — *Dessaignes*, Propriétés de la créatine. Comp. rend. de l'Acad., t. XXXVIII, p. 839, et t. XLI, p. 1258. — *Duvillers*, Sur la formation des créatines et des créatinines, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 83. — *Engel*, Combinaisons de la créatine. Comp. rend., t. LXXVIII, p. 1707. — *Erlenmeyer*. Bul. de la Soc. chim., t. X, p. 411. — *Gregory*, Proportion de créatine dans différentes viandes. Ann. der Chem. u. Phar. t. LXIV, p. 100. — *Liebig*, Créatine. Idem, t. LXII, p. 278. — *Magnier de la Source*, Réactions de la créatine — Bul. de la Soc. chim., t. XXI, p. 291. — *Mulder* et *Monthaan*, Extraction de la créatine. Idem, t. XII, p. 357. — *Neubauer*, Dosage de la créatine. Zeit. Ann. Chem., t. II, p. 22. — *Du même*, Combinaisons de la créatine, avec les chlorures métalliques. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXXVI, p. 288. — *Pettenkofer*, Créatine dans l'urine. Idem, t. LII, p. 97. — *Stœdeler*, Préparation de la créatine. Jour. für prakt. chem., t LXXII, p. 256. — *Strecker*, Constitution de la créatine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. LXII, p. 355. — *Volhard*, Propriétés de la créatine. Bul. de la Soc. chim., t. XII, p. 264.

Créatinine. — *Dessaignes*, Action de l'acide azoteux sur la créatinine. Comp. rend. de l'Acad., t. XLI, p. 1258. — *Duvillers*, Sur une créatinine nouvelle. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIV, p. 347. — *Heintz*, Sels de créatinine. Ann. de Poggend, t. LXII, p. 602; t. LXXIII, p. 595; t. LXXIV, p. 125. — *Liebig*, Créatinine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXIII, p. 146. — *Lœbe*, Préparation de la créatinine. Rép. de Chim. pure, p. 25, 1862. — *Maschke*, Réaction de la créatinine. Bul. de la Soc. de Chim., t. XXII, p. 468. — *Marker*, Action de l'acide azoteux sur la créatinine. Idem., t. IV, p. 395, 1865. — *Neubauer*, Oxydation de la créatinine. Rép. de Chim., p. 25, 1862. — *Du même*, Méthylhydantoïne dérivée de la créatinine. Bul. de la Soc. chim., t. VII, p. 457. — *Du même*, Sels de créatinine. Rép. de Chim. pure, p. 25 et 205, 1862.

Crésylaniline (voir Aniline).

Crossoptérine. — *Hesse*, De la crossoptérine. Deut Chem. Gesel., t. XXXII, p. 3547.

Cryptopine. — *Hesse*, Sur la cryptopine. Ann. der Chim. u. Phar., sup., t. VIII, p. 299. — Kander, Cryptopine et ses sels. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 362. — *T.* et *H. Smith*, Cryptopine. Jarh., p. 523, 1867.

Cumidine. — *Cahours*, Sur la cumidine. Comp. rend., t. XXVI, p. 315; t. XXX, p. 321. — *De Cannizzaro*, Constitution de la cumidine. Idem, t. LX, p. 1207 et 1300. — *Chambers* et *Nicholson*, Cumidine. Chem. Soc. Jour., t. 1, p. 2. — *Church*, Sur la cumidine. Phil. Mag., 4e série, t. IX, p. 454. — *Hoffmann*, Cumidine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXVI, p. 145; t. LXXIV, p. 15. — *Mendius*, Constitution de la cumidine. Idem, t. CXXI, p. 125, et nouv. série, t. XLV. — *Ritthausen*, De la cumidine. Jour. für prak. Chem., t. LXI, p. 79.

Curarine. — *Boussingault* et *Roulin*, Extraction de la curarine. Ann. de Chim. et de Phys., t. XXXIX, p. 24. — *Crevaux*, Sur le curare. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. 1, p. 170. — *Fluckiger*, Curarine. Id., 4e série, t. XVII, p. 410. — *Pelletier* et *Caventou*, Examen chimique du curare. Ann. de Chim. et de Phys., t. XL, p. 213. — *Preyer*, Curarine. Idem, 4e série, t. II, p. 296. — *Sachs*, Curarine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXCI, p. 254. — *Salomon*, Extraction de la curarine. Zeit. analyt. Chem., t. X, p. 454. — *Villiers*, Sur la curarine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XI, p. 653.

Cl. Bernard, Note sur la curarine et ses effets physiologiques. Bul. de Thér., t. 69, p. 23. — *Binz*, Usages de la curarine. Abrégé de matière médicale et de thérapeutique, trad.

G. Baillière, 1872. — *Du Cazat*, Du curare et de son emploi en thérapeutique. Thèse, Strasbourg, 1867. — *Jousset*, Injections sous-cutanées de curarine. Thèse, Paris, 1863. — *Dieu*, Histoire du curare. Thèse, Strasbourg, 1863. — *Michalski*, De la méthode hypodermique et des injections sous-cutanées de curarine. Thèse, Paris, 1868. — *Polli*, Expériences sur l'emploi du curare. Lugano, 1861. — *Preyer*, Observations sur la curarine. Cent. für die Med. Weiss. Berlin, 1867. — *Vulpian*, Cours de la faculté de médecine, 2e série, p. 122.

Cuscamine. — *O. Hesse*, Cuscamine. Liebig's Ann. Chem., t. CC, p. 302.

Cusconidine. — *O. Hesse*, Cusconidine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CC, p. 303, et t. CLXXXV, p. 301.

Cusconine. — *O. Hesse*, Bul. de la Soc. chim., t. XXIX, p. 86.

Cytisine. — *Chevallier* et *Lassaigne*, Cytisine. Jour. de Phar., t. IV, p. 340, et t. VII, p. 235. — *Calderan*, Azotate de cytisine. Jarh., p. 370, 1880. — *Husemann*, Cytisine. Zeit. für Chem., p. 677, 1869. — *Peschier*, De la cytisine. Jour. de Chim. méd., t. VI, p. 65.

Cornevin, Sur l'empoisonnement par quelques espèces de cytises. Jour. de Phar et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 522. — *Graham*, Poisonous effects of Cytisus laburnium. Med. Press. and Cer., July, 1868. — *Gray*, An inquiry into the Chemistry and properties of the Cytisus laburnium. Idem, Med. Jour., t. VII, p. 908 et 1025, 1862. — *Tinley*, On case of poisoning by laburnium. The Lancet, t. 11, Aug. 1870. — *Weelhouse*, Laburnium poisoning. Brit. Med. Jour., 1870.

Daturine. — *Brandes*, Découverte de la daturine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VI, p. 47. — *Geiger* et *Hesse*, De la daturine. Idem, t. XX, p. 92 et 94. — *Ladenburg*, Sur la daturine. — *A. Ladenburg*, Deut. Chem. Gesel., p. 909, 1880. — *Pesci*, Daturine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. VI, p. 314 et 317. — *S. Simos*, Sur la daturine. Idem, 2e série, t. XX, p. 101. — *Schmidt*, Sur la daturine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 38. — *Du même*, Alcaloïde de la graine du datura. Idem, t. XXVII, p. 39.

Amagat, Daturine. Jour. de Thér., t. 11, 1875. — *Fano*, Propriétés mydriatiques de la daturine. Jour. d'Oculistique et de Chir., t. 11, 1876. — *Gunther*, Annuaire de pharmacie, 1870-1871. — *Larousse*, Dictionnaire, art. Daturine, 1870. — *Laurent*, De la daturine et de l'hyosciamine. Thèse, Paris, 1870. — *Lemattre*, Effets thérapeutiques de la daturine. Arch. gén. de Médecine, t. VI, p. 39, 1865. — *Pereepied*, Sur les mydriatiques. Thèse, Paris. — *Taylor*, On poisons, p. 786, 1851.

Delphine. — *Brandes*, Découverte de la delphine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VI, p. 47. — *Couerbe*, De la delphine. Jour. de Phar., t. XIX, p. 522. — *Erdmann*, Alcali du Delphinium staphysagria. Jarh., p. 450, 1864. — *Feneulle* et *Lassaigne*, Sur la delphine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XI, p. 183. — *Des mêmes*, Analyse de la staphysaigre. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VI, p. 366. — *Feneulle*, Sur la capacité de saturation de la delphine et sur ses sels. Idem, 1re série, t. IX, p. 4. — *Henry*, Delphine. Idem, 2e série, t. XVIII, p. 661; t. XIX, p. 593. — *Marquis*, Alcalis du Delphinum staphysagria. Jarh., p. 894, 1877. — *Bœhm* et *Serek*, Beitrage zur kentniss der Alkaloïde der Stephanskörner (Delphinium staphysagria). Arch. für Exp. path., B. d., V, p. 311. — *Cayrade*, Sur l'action physiologique de la delphine. Jour. de l'An. et de la Phys., t. VI, p. 317, 1869. — *Darbel*, Recherches chimiques et physiologiques sur les alcaloïdes du Delphinium staphysagria. Thèse, Montpellier, 1864. — *Dorn*, De delphino observationes et experimenta dissertatio. Bonnæ, 1857. — *Praag* (*Leonides Van*), Delphinin. Toxicologisch-pharmakodynamische Studien. Virchow's Arch. Bd. VI, p. 385, 435, 1854. — *Rabuteau*, Contribution à l'étude des effets de la delphine. Comp. rend. de la Soc. de Biol., p. 286, 1874. — *Turnbull*, De l'emploi de la delphine. Bul. de Thér., t. 12, p. 222.

Désoxycodéine. — *Wright*, Deut. chem. Gesel., p. 284, 1871.

Désoxymorphine. — *Wright*, Deut. chem. Gesel., p. 628, 1871.

Dicinchonine (voir Quinidine).

Diamylaniline, Dibenzylaniline, Dicétylaniline, Diéthylaniline (voir Aniline).

Digitaléine, Gorz. Thèse, Dorpat, 1873.

Digitaline. — *Hamolle* et *Quévenne*, Mémoire sur la digitaline. Paris, 1851. — *Kosmann*, De la digitaline. Jour. des Conn. méd., 1re série, t. XII, p. 277, et t. XIII, p. 67.—*Lafon*, Sur une nouvelle réaction de la digitaline. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p 126. — *Du même*, Caractères chimiques des diverses espèces de digitaline. Idem, t. XIII, p. 548. — *Du même*, Étude de la digitaline. Idem, t. XV, p. 96. — *Morin*, De la digitaline. Idem, t. VII, p. 297 et 300. — *Nativelle*, Mon. scient., fév. 1867. — *Palm*, Sur la séparation et le dosage de la digitaline, de la digitaléine et de la digitine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 498. — *Walz*, Digitaline. Jarh. für prakt. Phar., t. XIV, p. 20; t. XXI, p. 32; t. XXIV, p 86.

Andral, Expériences sur les effets thérapeutiques, le mode d'administration et le dosage de la digitaline. Bul. de Thér., t. 42, p. 426. — *Blaquart*, Étude critique sur la digitaline au point de vue chimique et physiologique. Mémoire. Paris, 1872. — *Du même*, Digitaline cristallisée. Bul. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique, 1874. — *Bouchard*, Action de la digitaline dans les cas de néphrite. Bul. de Thér., t. 85, p. 423. — *Bouchardat*, Remarques sur la digitaline. Idem, t. 40, p. 97. — *Du même*, Propriétés physiologiques et thérapeutiques de la digitaline. Idem, p. 136. — *Bouchardat* et *Sandras*, Des propriétés physiologiques et thérapeutiques de la digitaline. Idem, t. 28, p. 63. — *G. Bouchardat*, Digitaline. Idem, t. 90, p 81. — *Bouillaud*, Rapport à l'Académie de médecine sur la digitaline. Bul. de l'Acad. de Méd., t. XV et t. XVI, 1850 et 1851. — *Buignet*, Rapport à l'Académie de médecine sur la digitaline cristallisée. Idem, t. 82, p. 120. — *Cadiat*, Sur l'action de la digitaline. Idem, t. 96, p. 558. — *Christison*, Utilité des diurétiques et en particulier de la digitaline dans la néphrite albumineuse. Idem, t. 49, p. 88. — *L. Corvisart*, Emploi de la digitaline dans la spermatorrhée. Idem, t. 44, p. 145. — *Debuc*, Empoisonnement par la digitaline. Idem, t. 69, p. 90. — *Decaisne*, Métrorragies à l'époque des règles, guérison par la digitaline. Idem, t. 56, p. 392. — *Depaire*, Sur la digitaline cristallisée. Bul. de l'Acad. roy. de Méd. de Belg., t. VIII, p. 397, 1874. — *Grandeau*, Nouveau caractère de la digitaline. Comp. rend. de l'Acad. des Sc., 1864. — *Gubler*, Des injections hypodermiques de digitaline. Bul. de Thér., t. 94, p. 182. — *Hardy*, Effets toxiques de la digitaline. Arch. gén. de Méd., t. 111, p. 749. — *Hervieux*, De l'emploi de la digitaline, de ses effets physiologiques et de ses avantages thérapeutiques. Idem, 1849. — *Laroche*, Cas de pertes séminales guéries par l'emploi de la digitaline. Bul. de Thér., t. 46, p. 76. — *Lefort*, Étude chimique et toxicologique de la digitaline. Idem, t. 66, p. 565. — *Du même*, Nouvelles observations sur les propriétés et la préparation de la digitaline. Idem, t. 75, p. 451. — *Lemaistre*, Expériences sur la digitaline faites par Andral à l'hôpital de la Charité, 1850. Union médicale, 1852. — *Lozes*, Action diurétique de la digitaline. Thèse, Paris, 1875. — *Martin Solon*, Expériences sur la digitaline. Jour. de Phar., 1845. — *Sandras*, De la digitaline en thérapeutique. Union média, 1849. — *Schmideberg*, Sur la digitaline. Bul. de Thér., t. 88, p. 454. — *Seroux*, Observations d'empoisonnement par les granules de digitaline. Union méd., 1852. — *Strohl*, De l'action thérapeutique de la digitaline. Gaz. méd. de Strasbourg, 1849. — *Vulpian*, De l'action de la digitaline sur les batraciens. Mém. de la Soc. de Biologie, t. II, 1855.

Digitine (voir Digitaline).

Diméthylaniline, Diphénylaniline (voir Aniline).

Dioxycinchonidine. — *J. Skalweit*, Liebig's Ann. Chem., t. CLXXII, p. 102.

Dispoline. — *Greville Williams*, Zeit. f. Chem., t. III, p. 427 (nouvelle série).

Ditamine et Ditaine. — *Harnach*, Sur la ditamine. Bul. de la Soc. chim, t. XXXIII, p. 355. — *Hesse* et *Jobst*. Ditamine et ditaïne. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIII, p. 69. — *Hesse*, Alcaloïdes de l'écorce de dita. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 639. — *Hild Wein*, Dita et ditaïne. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XIX, p. 84.

Doundakine. — *Heckel* et *Schlagdenhauffen*, Du doundaké et de son écorce dite quinquina africain ou kina de Rio Nunez. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XI, p. 409 et 468.

Drumine, Étude de la drumine. — *J. Reid*, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 314.

Duboisine. — *Gerrard*, Sur la duboisine. Jarh., p. 894, 1878. — *Du même*, Alcaloïde du Duboisia myoporoides. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. XXVII, p. 406. — *Holms*, Duboisia myoporoides. Idem, 4[e] série, t. XXVII, p. 404. — *Ladenburg* et *Meyer*, Duboisine. Deut. Chem. Gesel., p. 380, 1880.

G. Albin, Ricerche per determinare il modo dazione della duboisina, il morgagni, p. 732, octobre 1880. — *Desnos*, Du traitement du goître exophthalmique par les injections de duboisine. Bul. de Thér., t. 100, p. 59. — *L. Fauqué*, De la duboisine. Thèse, Paris, 1879. — *Gibson*, Action de la duboisine sur la circulation. Idem, t. 10, p. 142. — *Gubler*, Sur l'action physiologique et thérapeutique du duboisia et de la duboisine. Idem, t. 94, p. 426. — *Lœbisch*, Die neuren Arzneimittel in ihrer Anwendung und Wirkung, p. 228, 1883. — *Seely*, Ueb. die Anwendung des Duboisins. Arch. für Augelkde, t. VIII, p. 746. — *Schœffer*, Expériences comparatives de l'action sur l'œil de l'atropine, de la duboisine et de l'homatropine. Arch. of Ophth., t. X, p. 191. — *Twedy* et *Sydney-Ringer*, On the mydriatic proprieties of Duboisia myoporoides with an account of its general physiological action. Lancet, p. 305, mars 1878.

Échitamine. — *O. Hesse*, De l'échitamine. Deut. chem. Gesel., p. 1841, 1880, et Liebig's Ann. Chem., t. CCIII, p. 144.

Échiténine. — *O. Hesse*, Sur l'échiténine. Liebig's Ann. Chem., t. CLXXVIII, p. 49.

Émétine. — *Buchner*, De l'émétine. Rép. de Phar., t. VII, p. 289. — *Dumas* et *Pelletier*, Sur l'émétine. Ann. de Chim. et de Phys., t. XXIV, p. 180. — *Glenard*, Émétine. Jour. de Phar. et de Chim., 4[e] série, t. XXII, p. 175. — *Lefort*, Émétine. Idem, t. XIX, p. 241. — *Lefort* et *Wurtz*, Émétine. Idem, t. XXVI, p. 16. — *Des mêmes*, Préparation de l'émétine. Bul. de la Soc. chim., t. XXIX, p. 469. — *Magendie* et *Pelletier*, Recherches sur l'ipéca. Ann. de Chim. et de Phys., 2[e] série, t. IV, p. 172. — *Kremel*, Sur le dosage de l'émétine dans les racines de l'ipécacuanha. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. XVIII, p. 22. — *Podwyssotzky*, Émétine, Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 257. — *Ramson*, Valeur en alcaloïde de l'ipéca cultivé dans l'Inde. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. XVII, p. 193. — *Smelling*, Réaction de l'émétine, Idem, t. V, p. 372.

Grasset, De la médication vomitive. Thèse pour l'agrégation. Paris, 1875. — *Grasset* et *Amblard*, Émétine et atropine, Montpellier médical, août, septembre, octobre 1881. — *Klinsmann*, De emetinâ. Thèse, Berlin, 1825. — *D'Ornellas*, De l'action physiologique de l'émétine, contribution à l'étude thérapeutique de l'ipécacuanha. Mémoires de la Société de thérapeutique, 1874. — *Pecholier*, Recherches sur l'action physiologique de l'ipécacuanha. Montpellier méd., 1862. — *Pelletier* et *Magendie*, Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipécacuanha. Jour. de Phar., t. III, p. 1817. — *Percy*, De l'émétine. Thèse, Paris, 1854. — *Polichronie*, Étude expérimentale sur l'action thérapeutique et physiologique de l'ipécacuanha et de son alcaloïde. Thèse, Paris, 1874.

Ergotinine. — *Langgard*, Recherches nouvelles sur le seigle ergoté. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. XVII, p. 314. — *Tanret*, Ergotinine. Idem, 4[e] série, t. XXIII, p. 17; t. XXIV, p. 263. — *Du même*, Ergotinine cristallisée. Idem, 4[e] série, t. XXVI, p. 320, et t. XXVIII, p. 182.

C. Chahbazian, De l'ergotinine dans le traitement des hémorragies *post partum*. Bul. de Thér., t. 106, p. 34. — *Debiere*, Ergotinine. Idem, t. 106, p. 376. — *Dujardin-Beaumetz*, Ergotinine. Idem, t. 94, p. 236. — *Marckwald*, Action de l'ergotinine et de l'ergotine sur la pression sanguine, les contractions internes et les hémorragies. Idem, t. 108, p. 540. — *Sainclair-Coghil*, Bons effets des injections sous-cutanées d'ergotinine dans un cas de goître fibro-vasculaire. Idem, t. 93, p. 380.

Esenbeckine. — *C. Ende*, Esenbeckine. Jarh., 1870, p. 885.

Ésérine, calabarine. — *Duquesnel*, Bromhydrate neutre d'ésérine. Jour. de Phar. et de Chim., 5[e] série, t. XXII, p. 48. — *Hesse*, Ésérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXXIX, p. 82. — *Hesse* et *Jobst*, Ésérine. Idem, p. 113. — *Leven* et *Vee*, Alcaloïde de la fève de calabar. Jour. de Phar. et de Chim., 4[e] série, t. I, p. 70. — *Pander*, Propriétés de l'ésérine.

Bul. de la Soc. chim., t. XVIII, p. 416. — *Petit*, Ésérine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XIV, p. 255 et 285. — *Vee*, Recherches chimiques et physiologiques sur la fève de Calabar. Thèse, Paris, 1865.

Anger, Injections sous-cutanées de sulfate d'ésérine dans le tétanos. Bul. de Thér., t. 88, p. 468. — *Borgiotte*, Bons effets de la calabarine dans les phlegmasies endo-oculaires. Gaz. med. ital. prov. venete, p. 255, juillet 1877. — *Bouchut*, De l'ésérine dans la chorée. Bul. de Thér., t. 88, p. 289. — *Cadet de Gassicourt*, Sur l'emploi du sulfate d'ésérine dans la chorée. Idem, t. 89, p. 87. — *Delamarre*, Du sulfate d'ésérine dans les tétanos. Idem, t. 90, p. 93. — *Duvan*, Contribution à l'étude des indications et contre-indications de l'ésérine dans le traitement des kératites et des abcès de la cornée. Thèse, Paris, 1881. — *Galezowski*, Traitement de l'héméralopie endémique au moyen de l'ésérine. Bul. de Thér., t. 77, p. 475.— *M. Gelis*, Contribution à l'étude de l'ésérine dans les abcès et ulcères de la cornée. Thèse, Paris, 1879. — *Gubler*, Du sulfate d'ésérine contre l'asthénopie consécutive aux maladies aiguës et contre la presbytie sénile. Bul. de Thér., t. 90, p. 138. — *Harnach* et *Witrowski*, Recherches physiologiques sur la physostegmine et la calabarine. Arch. für Exper. Pathol. im Phar., 1876. — *Jobst* et *Hesse*, Du principe actif de la fève de Calabar. Bul. de Thér., t. 66, p. 168. — *Krœner*, Solutions antiseptiques d'atropine et d'ésérine. Idem, t. 103, p. 95. — *Laborde* et *Leven*, Recherches expérimentales sur l'action physiologique de l'ésérine. Mém. de la Soc. de Biol., 1869. — *Landesberg*, Emploi thérapeutique de la fève de Calabar et de l'ésérine dans les affections oculaires. Philadelphie Med. Tim., octobre 1872. — *Layton*, Tétanos traumatique traité avec succès par le sulfate d'ésérine. New Orleans Med. and Surg. Jour., 1882. — *Martin Damourette*, Antagonisme de l'ésérine avec elle-même et avec l'atropine, règle relative à l'emploi du sulfate d'ésérine dans le tétanos. Jour. de Thér., 1874. — *Morano*, De la valeur thérapeutique de l'ésérine dans la kérato-conjonctivite purulente. Giornale delle malattie digli occhi, 1878. — *Schmidt-Rimpler*, Emploi de l'ésérine et de la pilocarpine en oculistique. Berl. Klin. Wochens., 1878. — *Sydney-Ringer* et *Murrel*, Emploi de l'ésérine dans le traitement de quelques affections nerveuses. The Lancet, décembre 1877. — *Taylor*, Ésérine, son emploi comme temps préliminaire dans les cas de cataractes. Brit. Med. Jour., décembre 1882. — *Vidor*, De l'ésérine en ophtalmologie. Pester. Med. Chir. Press, mai 1878. — *Wecker*, De l'ésérine, de l'atropine, de la duboisine dans la thérapeutique oculaire. Bul. de Thér., t. 94, p. 337. — *Williams*, De l'ésérine et de la pilocarpine dans le traitement des maladies des yeux. Boston Med. and Surg. Jour., 1878.

Ethylallylniline, ethylamylaniline, ethylaniline, ethylbromaniline, ethylchloraniline (voir Aniline).

Ethylcodéine (voir Codéine).

Ethylnicotine (voir Nicotine).

Ethylpipéridine (voir Pipéridine).

Ethoxycaféine (voir Caféine).

Ettidine. — *Greville Williams*, Zeit. Chem., p. 427, 1867.

Eupatorine. — *Righini*, Alcaloïde de l'Eupatorium cannabium. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XIV, p. 623.

Fagine. — *Zanon*, *Buchner* et *Herberger*.

Fumarine. — *Hannon*, De la fumarine. Jour. de Chim. méd., 3e série, t. VIII, p. 705. — *Peschier*, Découverte de la fumarine. Jour. de Trommsdorf, t. XVII, p. 2, et 80 et t. XX, p. 2 et 16. — *J. Preuss*, De la fumarine. Bul. de la Soc. chim., t. VII, p. 453.

Furfurine. — *R. Schiff*, Deut. Chem. Gesel., p. 1186, 1877.

Geissospermine. — *Bochefontaine* et *Freistas*, Compt. rend., t. LXXXV, p. 412. — *Des mêmes*, Note sur l'action physiologique du geissospermum Lœve et de son principe actif la geissospermine Bul. de Thér., t. 93, p. 228.

Gelsémine. — *Gerrard*, Gelsémine et ses sels cristallisés. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VII, p. 320. — *Holms*, Gelsemium simpervirens. Idem, 4e série, t. XXII, p. 226.

— *Lyons*, Réactions de la gelsémine. Idem, 5e série, t. XIV, p. 138. — *C. Robbins*, Propriétés de la gelsémine. Deut. Chem. Gesell., p. 1182, 1876. — *Sonnenschein*, Gelsémine. Ber., t. I, p. 1184. — *Wormley*, Gelsémine. Jarh, p. 884, 1870. — *B. Clarcke*, Effets thérapeutiques de la gelsémine. Amer. Jour. of Med. Soc., p. 373, 1882. — *Dujardin-Beaumetz*, De la gelsémine. L'cct. de Chim. Thér., 3e édition, t. III, p. 82, 1884. — *Eymery-Heroynelle*, Étude du gelsémium et de son action dans le traitement des névralgies. Thèse, Paris, 1877. — *Read*, Gelsémine dans le tétanos. Bul. de Thér., t. 104, p. 96. — *Rouch*, De l'action physiologique du gelsemium et de son principe actif. Paris méd., p. 45, 1883. — *Sydney-Ringer*, Action physiologique de la gelsémine. Lancet, décembre 1875. — *De Wolfe*, La gelsémine dans les névralgies. Bul. de Thér., t. 103, p. 140.

Glaucine. — *Probst*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXI, p. 241, 1839.

Glaucopicrine. — *Probst*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXI, p. 241, 1839.

Glucosamine. — *G. Ledderhose*, Deut. Chem. Gesell., p. 1200, 1876, et p. 821, 1880.

Glycéramine. — *Berthelot* et *de Luca*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLVIII, p. 317. — *Reboul*, Idem, t. LX, p. 26.

Glycocolle. — *Braconnot*, Découverte du glycocolle. Ann. de Chim. et de Phys., t. XIII, p. 114, 1820. — *Buchner*, Décomposition du glycocolle. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXVII, p. 203. — *Cahours*, Réactions du glycocolle. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. LIII, p. 322. — *Dessaignes*, Réactions du glycocolle. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXII, p. 44. — *Du même*, Comp. rend., t. XXXVII, p. 251, et t. XXXVIII, p. 44. — *Hartmann* et *Kraut*, Glycocollat argentique. Ann der Chem. u. Phar., t. CXXXIII, p. 99. — *Heintz*, Glycocollat de méthyle. Bul. de la Soc. chim., t. X, p. 485, 1868, et Ann. der Chem. u. Phar., t. CXLVI, p 306 et 355. — *Kraut* et *Hartmann*, Action des chlorures sur le glycocolle. Idem, t. CXXXIII, p. 90 et 99. — *Kraut*, Dérivés du glycocolle. Liebig's Ann. Chem., t. CLXXVII, p. 267. — *Lange*, Formation de glycocolle. Deut. Chem. Gesell., p. 100, 1873. — *Meyer*, Dérivés du glycocolle. Idem, p. 1157, 1875. — *Michaelson* et *Lippmann*, Phenylglycocolle. Comp. rend., t. LXI, p. 739. — *Mulder*, Préparation du glycocolle. Jour. für prakt. Chim , t. XVI, p. 290, et t. XXXVIII, p. 294. — *Neucki* et *Sieber*, Action des réactifs sur le glycocolle. Idem, t. XVII, p. 477. — *Schabus*, Bestimmung der Krystallgestalten er zeugter Producte. Wien, 1855. — *Schelling*, Diméthylglycocolle. Ann. der Chem. u. Phar , t. CXXVII, p. 97. — *Schuttzen* et *Nenck*, Phénylglycocolle. Deut. Chem. Gesell., p. 556, 1869. — *Socolof* et *Strecker*, Réactions du glycocolle. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXX, p. 18. — *Wälchi*, Du glycocolle. Deut. Chem. Gesell. p. 509, 1878. — *B. Wippermann*, Idem, p. 770, 1874.

Glycocyamidine et glycocyamine. — *Guyet*, Dérivés métalliques de la glycocyamine. Bul. de la Soc. de Chim., t. XXIV, p. 278. — *Neucki* et *Sieber*, Glycocyamine. Jour. f. prakt. Chem.; 2e série, t. XVII, p. 477. — *Strecker*, Glycocyamidine et glycocyamine. Comp. rend., t. LII, p. 1212.

Glycosine et glyoxaline. — *Debus*, Ann. der Chem. u. Phar., p. 199, t. CVII. — *Goldsmidth*, Propriétés de la glyoxaline. Deut. Chem. Gesel., p. 1844, 1881. — *Libouville*, Sur la glyoxaline. Idem, p. 768, 1875. — *O. Wallach*, Méthylglyoxaline. Idem, p. 644, 1882. *G. Wyss*, Sur la glyoxaline. Idem, p. 1543, 1876.

Gnoscopine. — *Smith*, De la gnoscopine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 104.

Guachamine. — *Schiffer*. Action thérapeutique du guachamana et de son principe actif. Bul. de thér., t. 104, p. 526.

Guanamide. — *Neucki*, Sur la guanamide. Bul. de la Soc. chim., t. XXVI, p. 349.

Guanamines. — *Brandowski*. Sur les guanamines. Deut. Chem. Gesel., p. 240. 1876. — *Neucki*, Étude sur les guanamines. Idem, p. 775 et 1584, 1874, et p. 228 et 232, 1876.

Guanide. — *Neucki*, Bul. de la Soc. chim., t. XXVI, p. 349.

Guanidine. — *Baumann*, Réactions de la guanidine. Deut. Chem. Gesel., p. 446 et 1766, 1874. — *Bannow*, Formation de la guanidine. Idem, p. 161, 1871. — *Delitsch*, Sur la

guanidine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXI, p. 310. — *Hoffmann*, Formation de la guanidine. Idem, t. XI, p. 152. — *Huppert*, Action de l'acide chlorhydrique sur la guanidine. Idem, t. XVII, p. 52. — *Jousselin*, Nitrosoguanidine. Idem, t. XXX, p. 186. — *Du même*, Azotate de guanidine. Idem, t. XXXIV, p. 497. — *Neucki*, Ethylcarboguanidine. Idem, t. XXIV, p. 548 et t. XXXI, p. 408. — *Ossikowski*, Iodhydrate de guanidine. Idem, t. XVIII, p. 161. — *Strakosch*, Dibenzylguanidine. Idem. t. XVIII, p. 332. — *Tawildarow*, Méthylguanidine. Idem, t. XVIII, p. 231.

Putzeys et *Swaen*, De l'action physiologique du sulfate de guanidine. Bul. de Thér., t. 91, p. 381.

Guanine. — *Barreswill*, De la guanine. Comp. rend., t. LIII, p. 246. — *Gorup Besanez* et *Fr. Wilt*, Sur la guanine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXIX, p. 117. — *Kerner*, Oxyguanine. Idem, t. CIII, p. 249. — *Neubauer* et *Kerner*. Préparation de la guanine. Idem, t. CI, p. 318. — *Scherer*, De la guanine. Idem, t. CXII, p. 257. — *Strecker*, Sels de guanine. Idem, t. CXVIII, p. 151. — *Du même*, Nitroguanine. Idem., t. CVIII, p. 141.

Guaranine. — *Bochefontaine* et *Gosset*, Préparation de la guaranine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 397 (voir Caféine).

Harmaline — *Fritzsche*, Harmaline. Jour. f. prakt. Chem., t. XLI, p. 31; t. XLII, p. 275; t. XLIII, p. 144; t. XLIV, p. 370; t. XLVIII, p. 175; t. LX, p. 359 et 414. — *Goebel*, Alcali des graines du Peganum harmala. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXVIII, p. 363. — *Nordinskiolds*, Forme cristalline de la harmaline. Bul. de l'Acad. de Saint-Pétersbourg, t. V, p. 58. — *Schlumberger* et *Dolfus*, Propriétés teintoriales du rouge de l'harmala. Jour. f. prackt. Chem., t. XXX, p. 1. — *Warrentrap* et *Will*, Harmaline. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXIX, p. 289.

Harmine. — *Fritzsche*, Harmine, Jour. f. prakt. Chem., t. XLI, p. 31; t. XLII, p. 275; t. XLIII, p. 144; t. XLIV, p. 370; t. XLVIII, p. 175. — *Warrentrap* et *Will*, Harmine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXIX, p. 289.

Hédérine. — *Vandamme* et *Chevalier*, Hédérine. Jour. de Chim. méd., 2e série, t. VI, p. 581.

Héliotropine. — *J.-A. Bertherand*, De l'héliotropine, Alger médical, décembre 1876, p. 137.

Homatropine. — *Homatropine*, Landenburg, Deut. Chem. Gesel., p. 104. 1880. — *Galezowski*, De l'homatropine et de son action mydriatique. Bul. de Thér., t. 101, p 95. — *W. Naurrela*, De l'homatropine contre les sueurs. Idem, t. 101, p. 238. — *H. Schœffer*, Expériences comparatives de l'action sur l'œil de l'atropine, la duboisine et l'homatropine. Idem, t. 103, p. 238. — *Woelher*, Du bromhydrate d'homatropine. Idem, t. 103, p. 287.

Homocinchonidine (voir cinchonidine). — *Zd. H. Skraup*, Wien acad., 1879.

Homocréatine (voir créatine). — *Lindenberg*, Jour. prak. Chem., 2e série, t. XII, p. 244.

Homoquinine. — *Cowley* et *Paul*, Sur l'homoquinine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XI, p. 167. — *Hesse*, Sur l'homoquinine. Idem, t. XI, p. 167. — *Howard* et *Hodgkin*, Homoquinine. Chem. Soc. of London. t. XLI, p. 66.

Hydrastine. — *Durand*, Composition de l'hydrastine. Amer. Jour. Phar., t. XXII, p. 112. — *Lyons*, Hydrastine. Jour. de Phar et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 618. — *Mahla*, Hydrastine. Jarh., 1863, p. 455. — *Perrins*, Hydrastine. Jarh., 1862, p. 381. — *D. Perthnis*, Hydrastine. Phar. j. trans., 2e série, t. III, p. 546. — *Power*, Hydrastine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 618. — *Shiwpisszeff*, Sur la racine d'Hydrastis canadensis. Journ. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVIII, p. 63. — *Withelm* et *Schmidt*, Sur les alcaloïdes de la racine de l'Hydratis canadensis. Idem, p. 65.

Hydroberberine. — *Hlasiwetz* et *Gillius*, Ann. der Chem. u. Phar., supp., t. II, p. 192.

Hydrocinchonine. — *Boering* et *Forst*, Sur l'hydrocinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 598. — *Caventou* et *Wilm*, De l'hydrocinchonine. Bul. de la Soc. chim., t. XII, p. 215, 1869. — *Howard*, Hydrocinchonine. Chem. Soc. of London, t. XXVI, p. 1179. — *Schutzenberger*, Hydrocinchonine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CVIII, p. 348.

Hydrocotarnine. — *G. Beckett* et *Wright*, Deut. Chem. Gesel., p. 550, 1875. — *O. Hesse* Ann. Chem. Phar., supp., t. VIII, p. 261.

Hydroquinine. — *Hesse*, Sur l'hydroquinine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 467. — *Stutzenberger*, Hydroquinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CVIII, p. 352.

Hydroquinidine. — *Forst* et *Böhringer*, Hydroquinidine. Ber., t. XIV, p. 1955.

Hydroxylamine. — *Lossen*, De l'hydroxylamine. Bul. de la Soc. chim., t. X, p. 406, 1869. — *Ludwig* et *Hein*, Sur l'hydroxylamine. Deut. Chem. Gesel., Ber., t. 11, p. 671, 1869, et Zeit. für Chem., nouv. série, t. IV, p. 399. — *Mayer* et *Locker*, Deut. Chem. Gesel.. 1875 et 1882.

Hygrine. — *Lossen*, Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XLI, p. 357. — *Stockmann*, Note sur l'hygrine. Idem, 5e série, t. XVII, p. 569.

Hyoscine. — *Ladenburg*, Hyoscine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCVI, p. 299. — *Du même*, Sur l'hyoscine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 115. — *Ladenburg* et *Roth*, Hyoscine. Deut. Chem. Gesel., t. XVII, p. 151. — *Ladenburg* et *Rucgheimer*, Sur l'hyoscine, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série. t. IV, p. 191 et t. XI, p. 187. — *Wiht*, Idem, t. XVIII, p. 58.

M. Bruce, De l'hyocine comme sédatif cérébral. Bul. de Thér., t. 112, p. 185. — *W. Mann*, Antagonisme de l'hydrate de chloral et du chlorhydrate d'hyoscine. Idem, t. 112, p. 140.

Hyosciamine. — *Brandes*, Découverte de l'hyosciamine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VI, p. 47. — *Duquesnel*, Hyosciamine cristallisée. Idem, 5e série, t. V, p. 131. — *Edemann* et *Kobbe*, Hyosciamine. Idem, 4e série, t. VII, p. 238. — *Garrod*, De l'hioscyamine. Bul. de Thér., janvier 1858. — *Ladenburg*, Dédoublement de l'hioscyamine. Ber., t. XIII, p. 254 et 607. — *Du même*, Hyosciamine et duboisine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 145. — *Merck*, Hyosciamine, sa préparation. Jour. de Phar. et de Chim , 4e série, t. XVIII, p. 67. — *Reichardt* et *Hohn*, Hyosciamine, préparation. Idem, 4e série, t. XV, p. 385. — *Rennard*, Hyosciamine. Idem, 4e série, t. VII, p. 238. — *Schmidt*, Sur la transformation de l'hyosciamine en atropine. Idem, 5e série, t. XVIII, p. 497. — *Thibaut*, Hyosciamine. Idem, 4e série, t. XXI, p. 133. — *Thorey*, Hyosciamine. Idem, 4e série, t. XIV, p. 318.

Bacon, Usages thérapeutiques de l'hyosciamine. Bul. de Thér., t. 99, p. 89. — *Browne*, Des propriétés thérapeutiques de l'hyosciamine. Idem, t. 105, p. 431. — *Clin*, De l'hyosciamine. Thèse, Paris. — *Empis*, Accidents déterminés par l'emploi de l'hyosciamine. Idem, t. 99, p. 373. — *Honold*, De l'emploi de l'hyosciamine comme dilatateur des sphincters. Die neuren Arzneimittel Erlanger, p. 173, 1851. — *Laurent*, De la daturine et de l'hyosciamine. Thèse, Paris. — *Oulmont*, De l'hyosciamine et de son action dans les névroses spasmodiques et convulsives. Bul. de Thér., t. 83, p. 481. — *Du même*, Traitement de la chorée par l'hyosciamine. Iem, t. 89, p. 145. — *Reisinger*, Recherches physiologiques sur l'hyosciamine. Bul. des scienc. méd. de Ferussac, p. 260, juillet 1825. — *G. H. Savage*, De l'hyosciamine et de ses usages surtout en phathologie mentale. Jour. of mental Science, juillet 1877, p. 177. — *Schroff*, Effets physiologiques de la jusquiame et de son principe actif. Union méd., décembre 1855.

Hypoquebraquine (voir Quebraquine).

Icajine. — *E. Heckel* et *Fr. Schlagdenhauffen*, Nouvelles recherches chimiques et physiologiques sur le m'boundou ou icaja. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. 5, p. 32. — *Kauffaisen*, Du m'boundou. Thèse, Montpellier, 1876. — *Rabuteau*, Du m'boundou. Acad. des Sc., t. XXI, p. 353. — *Rabuteau* et *Peyre*, Recherches sur les effets toxiques du m'boundou ou icaja. Bul. de Thér., t. 79, p. 366. — *Testut*, Études de physiologie expérimentale sur le m'boundou. Mémoire, G. Masson, Paris, 1878.

Igasurine. — *Desnoix*, Igasurine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série. t. XXVI, p. 202. — *Duroi*, Nouvel alcaloïde trouvé dans la noix voinique. Idem, 3e série, t. XXVII, p. 293.

Innéine. — *Hardy* et *Gallois*, Bul. de la Soc. chim., t. XXVII, p. 247.

Isopelletiérine (voir Pelletiérine).

Isopyrine. — *Harsten*, Alcaloïde retiré de l'Isopyrium thalictroïdes. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. 18, p. 169.

Jaborandine. — *Chastaing*, Compt. rend., 1881, 2e semest., p. 969.

Jaborine. — *Chastaing*. Compt. rend., 1881, 2e semest., p. 223 et 969. — *Harnack* et *Mayer*, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. 111, p. 457, et Bul. de Thér., t. 100, p. 379.

Japoaconitine. — *Wright*, Deut. Chem. Gesel., 1879, p. 1214.

Jervine. — *Simon*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXIV, p. 214. — *Will*. Idem, t. XXIV, p. 116.

Juglandine. — *Tanret*, Bul. de Thér., t. 90, p. 59.

Kairine et Kairoline. — *Bedall* et *Fischer*, Orthooxyhydrométhylquinoléine. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 1366. Idem, 1883, p. 712. — *Girat*, Sur le chlorhydrate de kairine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 213. — *Konn*, Réactions de la kairine. Idem, 5e série, t. XVI, p. 366.

Hallopeau, Chlorhydrate de kairine. Bul. de Thér., t. 104, p. 241 et 520. — *Merkel*, De la kairine comme antipyrétique. Idem, t. 109, p. 288. — *Maingazzini*, Administration simultanée de l'antipyriñe et de la kairine. Idem, t. 108, p. 329. — *Morohowets*, Effets physiologiques de la kairine. Weekly Med. Review, 1885. — *Queirolo*, Emploi hypodermique de la kairine. Bul. de Thér., t. 106, p. 274. — *Renzi*, Action physiologique et thérapeutique de la kairine. Idem, t. 106, p. 380. — *L. Warnets*, Kairine, étude d'ensemble. Jour. de Méd. de Bruxelles, février 1884.

Laburnine. — *Chevalier* et *Lassaigne*, Jour. de Phar., t. IV, p. 340 et t. VII, p. 235. — *Husemann* et *Marmé*, Sur la laburnine. Bul. de la Soc. chim., 1866, t. V, p. 303.

Benett, De l'action délétère du cytise et de son principe actif. Annuaire Bouchardat, 1860, p. 64. — *Christison*, Recherches expérimentales sur l'action de la laburnine. Idem, p. 65.

Lantonine. — *Buiza*, Sur la lantonine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIV, p. 273.

Lanthopine. — *Hesse*, Lanthopine. Ann. der Chem. u. Phar., suppl., t. CLIII, p. 57, et t. VIII, p. 271.

Landanine. *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., suppl., t. VIII, p. 272.

Landanosine. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Pharm., suppl., t VIII, p. 321.

Lepidine. *Doebner* et *Miller*, Synthèse. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 28. — *Hoogewerf* et *Van Dorp*, Lépidine. Idem, 1880, p. 1639. — *Kœnigs*, Amidolépidine. Idem, 1879, p. 448, 1881, p. 98. — *Skraup*, Synthèse. Monatsch. Chem., t. II, p. 139 et t. III, p. 381. — *Williams-Greville*, Lépidine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLV, p. 488.

Leucine. — *Bœdeker*, Schmidt's Jarh. d. Ges. Med., t. XC, p. 150. — *Braconnot*, Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XIII, p. 119. — *Cahours*, Compt. rend. t. XXVII, p. 265. *Cloetta*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XCIX, p. 289. — *Erlenmayer* et *Schoffer*, Zeit. f. Chem. u. Phar., 1859, p. 315. — *Frerichs* et *Stadeler*, Muller's arch. f. Physiol., 1854, p. 382, 1856, p. 37. — *Gorup-Besanez*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XCVIII, p. 1. — *Gossmann*, Idem, t. XC, p. 184; t. XCI, p. 129. — *Hesse*, Pseudoleucine. Jour. f. prak. Chem., t. LXX, p. 34. — *Hinterberger*, Wien. acad. Ber., t. XI, p. 450. — *Hoffmann*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CIII, p. 93. — *Hufner*, Préparation de la leucine. Bul. de la Soc. chim., 1869, t. XI, p. 179. — *Kuhne*, Ber. der Berliner Akad., 1867, p. 120. — *Keller* et *Leyer*, Wien Acad. Ber., t. IX, p. 258. — *Laurent* et *Gerhardt*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXIV, p. 321. — *Liebig*, Ann. der Chem. u. Phar., t. LVII, p. 127; t. LXX, p. 313. — *Limprieht*, Idem, t. XCIV, p. 243. *C. Neubauer*, Idem, t. CVI, p. 59. — *Proust*, Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. X, p. 40. — *Radziejewsky*, Virchow's Arch., t. XXXVI, p. 1. — *Ritthausen*, Jour. f. prak. Chem., t. XCIX, p. 6; t. CIII, p. 233. — *Schlossberger*, Zeit. f. Chem. u. Phar., 1860, p. 424. — *Scherer*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CXII, p. 257. — *Staedeler*, Idem, t. CXI, p. 12. — *Schwarzenbach*, Verteljarh. f. prak. Phar., t. VI, p. 430. — *Schwanert*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CII, p. 501. — *Waage*, Idem, t. CXVIII, p. 295. — *Zollikofer*, Idem, t. LXXXII, p. 162.

Lobeline. — *Lewis*, Lobeline. Jarh., 1878, p. 957. — *Lloyd*, Sur la lobeline. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 374.

Barrailler, Lobelia inflata. Bul. de Thér., t. 66, p. 72 et 102. — *Ott*, De l'action de la lobeline sur la circulation. Idem, t. 89, p. 143.

Lophine — *Eeckman*, Lophine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXII, p. 151. — *Fownes*, Idem, t. LIV, p. 368.— *Gossmann*, Idem, t. XCIII, p. 199. — *Japp* et *Robinson*, Oxylophine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 1268. — *Kuhn*, Action de l'acide chlorhydrique sur la lophine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXII, p. 308. — *Laurent*, Lophine. Revue scient., t. XVIII. — *H. Rau*, Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 443. — *Br. Radziejewski*, Idem, 1882, p. 1493. — *H. Trosehke* et *Fischer*, Idem, 1880, p. 706.

Loturidine et Loturine. — *Hesse*, Alcaloïdes de l'écorce de lotur. Ber., t. XI, p. 1542. — *Du même*, Recherches sur l'écorce de lotur. Bul. de la Soc. chim., t. XXXII, p. 352.

Loxoptérigine. — Ann. der Chem. u. Phar., t. CCXI, p. 277.

Lupinine. — *Baumert*, Lupinine et ses dérivés. Ber., t. XIV, p. 1150 et 1321; t. XV, p. 634. — *Du même*, Alcaloïde des graines du lupin. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 89; t. XXXVIII, p. 367 et 368. — *Du même*, Sur l'alcaloïde du lupin. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 369, et t. XVIII, p. 212. — *Betelli*, Alcaloïde des semences du lupin blanc. Gaz. Chim. ital., t. XI, p. 240. — *Beyer*, Lupinine. Jarh., 1872, p. 804. — *Campani*, Alcaloïde du lupin blanc. Gaz. Chim. ital., t. XI, p. 237. — *Cassola*, Lupinine. Jour. de Chim. méd., novembre 1834. — *Kroeker*, Dosage des alcaloïdes du lupin jaune. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. III, p. 47. — *Liebscher*, Anhydrolupine, Ber., t. XIV.

Lycine. — *Husemann* et *W. Marmé*, Lycine. Bul. de la Soc. chim., t. I, p. 385, 1864.

Lycoctonine. — *Draggendorff* et *Spohn*, Alcaloïde de l'aconit lycoctonum. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. X, p. 361. — *A. Flückiger*, lycoctonine. Arch. Phar., 2e série, t. CXLI, p. 196.

Lycopodine. — *K. Bodeker*, Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 522.

Mannitine. — *Seiehilone* et *Denaro*, Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 656.

Méconidine. — *Hesse*, Bul. de la Soc. chim., 1870, t. XIV, p. 74.

Ménispermine. — *Pelletier* et *Couerbe*. Ann. de Chim. et de Phys., t. LIV, p. 178.

Mercurialine. — *Bernebeek*, Action toxique des semences de mercuriales annuelles. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série., t. XIV, p. 520. — *Faars* et *Sehmidt*, Mercurialine. Idem, 4e série, t. XXX, p. 514. — *Reiehardt*, Mercurialine. Idem, 3e série, t. XLIII, p. 384. — *Schmidt*, Liebig's Ann. Chem., t. CXCIII.

Méthylconicine (voir Conicine).

Méthylpelletiérine (voir Pelletiérine).

Morphine. — *Acearic*, Nature de l'opium. Ann. de Chim. et de Phys. 1re série, t. LXIV, p. 237. — *Anderson*, Action de l'acide nitrique sur la morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXV, p. 80. — *Armitages*, Réaction de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 516. — *Arppe*, Tartrates de morphine. Jour. f. Prak. Chem., t. LIII, p. 331. — *Du même*, Sulphomorphide. Ann. der Chem. u. Phar., t. LV, p. 96. — *Attfield*, Morphine dans les pétales de coquelicot. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XIX, p. 295. — *Barth* et *Weides*, Sur l'oxydation de la morphine. Idem, 5e série, t. IX, p. 258. — *Blondeau*, Jour. de Chim. méd., t. VI, p. 197. — *Boueharclat*, Pouvoir rotatoire de la morphine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. IX, p. 213. — *Brooke*, Cristallisation de la morphine. Ann. of Philos. by Phillips, t. VI, p. 118. — *Bury*, Solubilité de la morphine. Fres. Zeit, t. XIX, p. 222. — *Charbonnier*, Histoire de l'argémone du Mexique. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. VII, p. 348. — *Chastaing*, Action réciproque de la chaux et de la morphine. Rép. de Phar., 1881, p. 15. — *Du même*, Solubilité de la morphine. Idem, 1881, p. 219. — *Du même*, Sur la fonction complexe de la morphine. Idem, p. 268. — *Du même*, Hypothèse sur la constitution de la morphine. Idem, p. 322. — *Du même*, Sur un produit d'oxydation de la morphine. Idem, p. 324. — *Du même*, Sur un hydrate d'oxymorphine. Idem, p. 375. — *Du même*, Action de l'acide azotique ordinaire sur la morphine. Idem, p. 410. — *Du même*, Action de l'acide azotique fumant sur la morphine. Idem, p. 557 et 1882 p. 22. — *Du même*, Sur la morphine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 476. — *Chastaing* et *Barillot*, Action de l'acide sulfurique sur des mélanges de morphine et d'acides

bibasiques. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 262. — *Choulant*, Carbonate de morphine. Ann. de Phys. V. *Gilbert*. T. LVI, p. 343 et t. LIX, p. 412. — *Decharme*, Des formes hemiédriques de la morphine et de quelques nouveaux sels de cet alcaloïde. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. LXVIII, p. 160. — *Du même*, Sels de morphine. Jarh., 1865, p. 444. — *Derosne*, Sur la morphine impure. Ann. de Chim. et de Phys., 1re série, t. XLV, p. 257. — *Dieterich*, Dosage de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 374 et t. XVIII, p. 21. — *Dolfus*, Sulfocyanate de morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXV. — *Donath*, réaction de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIV, p. 373. — *Dott*, Solubilité des sels de morphine. Idem, t. VII, p. 140. — *Du même*, Lactate et méconate de morphine. Idem, t. XIV, p. 80 et t. XV, p. 509. — *Du même*, Hydrate de morphine. Idem, t. XVII, p. 515. — *Dott* et *Stockman*, Sur la chimie et la pharmacologie de quelques dérivés de la morphine. Idem, t. XVIII, p. 446. — *Dublanc*, Morphine. Jour. de Chim. méd., t. IV, p. 537. — *Du même*, Sur un réactif propre à reconnaître les sels de morphine. Jour. de Phar. et de Chim., t. X, p. 425. — *Du même*, Observations pour servir à l'histoire chimique de l'opium. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XLIV, p. 5. — *Dumas*, Analyse de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XX, p. 21. — *Elderhost*, Urate de morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIV, p. 77. — *Erdmann*, Réaction de la morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXX, p. 199. — *Fauré*, Préparation de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XV, p. 368. — *Fischer*, Essai des opiums. Idem, 4e série, t. VI, p. 100. — *Du même*, Dosage de la morphine. Idem, t. XXIX, p. 341. — *Flückiger*, Dosage de la morphine. Fres. Zeit., t. XIX, p. 118. — *Du même*, Dosage de la morphine dans l'opium. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. I, p. 426. — *Focke*, Séparation de la strychnine et de la morphine des matières grasses. Idem, t. XIV, p. 360. — *Fordos*, Dosage de la morphine dans l'opium. Idem, 3e série, t. XXXII, p. 101. — *Galvani*, Préparation de la morphine. Idem, 2e série, t. XVIII, p. 197. — *Gosselin* et *Lévy*, Sur la réaction colorée produite par l'acide sulfurique et la morphine. Idem, 5e série, t. XIV, p. 458. — *Geiger*, Sur la préparation de l'acétate de morphine. Idem, 1re série, t. XII, p. 220. — *Gerichten* (*von*) et *Schrötter*, Distillation de la morphine avec la poudre de zinc. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCX, p. 397. — *Du même*, Sur la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VII, p. 65. — *Girardin*, Extraction de la morphine de l'opium. Idem, 1re série, t. XIV, p. 246. — *Grafinghoff*, Chlorozincate de morphine. Zeit. f. Chem. 1865, p. 600. — *Gregory*, Lettre à Robiquet sur le muriate de morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XX, p. 85. — *Grimaux*, Relation entre la morphine et la codéine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 481. — *Du même*, Transformation de la morphine en codéine. Idem, p. 658. — *Du même*, Réaction nouvelle de la morphine et de ses dérivés alcooliques. Idem, t. XXXVI, p. 196. — *Du même*, Transformation de la morphine en codéine et bases homologues. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 16. — *Du même*, Sur les éthers de la morphine. Idem, p. 259. — *Du même*, Sur quelques réactions de la morphine. Idem, p. 261. — *Guillermond*, Essai de l'opium. Idem, 4e série, t. VI, p. 102. — *Du même*, Obtention de la morphine par l'alcool. Idem, 1re série, t. XIV, p. 436. — *Guibourt*, Dosage de la morphine dans l'opium. Idem, 3e série, t. XLI, p. 177. — *Henry*, Sur la morphine. Idem, 2e série, t. XVIII, p. 197. — *Du même*, Extraction de la morphine sans alcool. Idem, 1re série, t. XIV, p. 241. — *Hesse*, Chlorhydrate de morphine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIV, p. 712. — *Du même*, Pseudomorphine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. X, p. 306. — *Du même*, Alcalis de l'opium. Idem, 4e série, t. XVI, p. 151. — *Du même*, Pouvoir rotatoire de la morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXVI, p. 189. — *Hinterberger*, Chloromercurate de morphine. Idem, t. LXXVII, p. 205. — *Horsley*, Réaction de la morphine. Jour. de Phar., t. XLIV, p. 456. — *Host*, Action du chlorure d'amyle sur la morphine. Quart. Jour. of the Chem. soc., 1853, t. VI, p. 125. — *How*, Dérivés alcooliques de la morphine. Idem. — *Husemann*, Réaction de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. IV, p. 288. — *Du même*, Réactif de la morphine, t. XXI, p. 517. — *Jorgensen*, Iodure d'iodhydrate de morphine. Jour. f. Prak.

Chem., 2e série, t. II, p. 437. — *Kasbrunner*, Morphine, ses réactifs. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XIX., p. 246. — *Karmrodt*, Mellate de morphine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXXI, p. 164. — *Kubly*, Solubilité de la morphine. Jarh., 1866, p. 823. — *Kieffer*, Essai de l'opium. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXII, p. 455. — *Laurent*, Analyse de la morphine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XIX, p. 361. — *Lassaigne*, Lettre à Pelletier sur la préparation de la morphine. Idem, 2e série, t. LV, p. 223. — *Gerhardt*, Sulfomorphide. Idem, 3e série, t. XXIV, p. 112. — *Du même*, Sur la morphine. Idem, 3e série, t. XIV, p. 302. — *Latour*, Bromhydrate de morphine et de cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXV, p. 594. — *Lefort*, Sur la morphine. Idem, 3e série, t. XL, p. 97. — *Liebig*, Morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVI, p. 41. — *Lindo*, Action du sulfate de cuivre ammoniacal sur la morphine. Fres. Zeit., t. XIX, p. 359. — *Manteri*, Extraction de la morphine des pavots. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XIX, p. 47. — *Marchand*, Morphétine. Jarh., v. Ber., t. XXV, p. 508. — *Matthiessen*, Action de l'acide chlorhydrique sur la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XV, p. 282. — *Du même*, Sur l'opium. Idem, t. X, p. 150. — *Mayer*, Nitrosomorphine, action du chlorure de chaux sur la morphine. Ber., IV, p. 122. — *Mayer* et *Wright*, Polymères de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XVIII, p. 159. — *Merek*, Acétate de morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXIV, p. 46. — *Miller*, Dosage de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XVII, p. 217. — *Du même*, Extraction de la morphine. Idem, 2e série, t. XXV et t. XXVI. — *Mohr*, Extraction de la morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXV, p. 119. — *Mylius*, Dosage de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. V, p. 634. — *Nadler*, Action du sulfate de cuivre ammoniacal sur la morphine. Fres. Zeit,, t. XIII, p. 235. — *Oudemans*, Pouvoir rotatoire de l'acétate de morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVI, p. 77. — *Pasteur*, Cristallisation du valérate de morphine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XXXVIII, p. 455. — *Pellagri*, Recherches sur la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIV, p. 197. — *Du même*, Réaction de la morphine. Idem, t. XXVI, p. 348. — *Pelletier*, Iodomorphine. Ann. de Chim. et de Phys., t. LXIII, p. 185. — *Perger* (*van*), Dosage de la morphine. Jour. f. Prak. Chem., 1884. — *Petit*, Dosage de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 159 et 5e série, t. V, p. 382. — *Pettenkofer*, Phosphate de morphine. Rep. f. Phar., t. IV, p. 45. — *Polstorff*, Action du ferrocyanure de potassium sur la morphine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIV, p. 708 et 710. — *Du même*, Sur l'hydrate de méthylmorphine. Idem, p. 711. — *Du même*, Action du chlorure de benzoyle sur la morphine. Idem, p. 717. — *Pollstorff* et *Brooekmann*, Benzoylmorphine, méthyloxydimorphine, oxymorphine. Ber., t. XIII, p. 86, 91, 92, 96, 98. — *Portes* et *Langlois*, Dosage de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 560. — *Power*, Solubilité du sulfate de morphine. Idem, t. V, p. 133. — *Prescott*, Dosage de la morphine. Idem, t. II, p. 104. — *Procter* et *Stein*, Dosage de la morphine. Jarh., 1871, p. 957. — *R. Duprat*, Découverte de la morphine dans le pavot indigène. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. IX, p. 392. — *Robiquet*, Extraction de la morphine. Idem, 1re série, t. XII, p. 580. — *Du même*, Priorité de la découverte de la morphine. Idem, t. XIII, p. 31. — *Du même*, Observation sur la découverte de la morphine par Serturner. Idem, t. VI, p. 436. — *Du même*, Sur le procédé Gregory. Idem, 2e série, t. XIX, p. 156. — *Du même*, Sur la morphine. Idem, 2e série, t. XX, p. 85. — *Rodgers*, Séparation de la morphine et de la strychnine. Idem, 4e série, t. IV, p. 288. — *Schachtrupp*, Jarh., 1867, p. 870. — *Sehliekum*, Dosage de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 375. — *Sehmidt*, Iodhydrate et bromhydrate de morphine. Bul. de la Soc. chim., t. XXIX, p. 82. — *Schutzenberger*, Oxymorphine, oxydimorphine. Idem, t. IV, p. 176 et 181, et t. XXXIII, p. 498. — *Seguin*, Morphine. Ann. de Chim. et de Phys., t. XCII, p. 225. — *Selmi*, Nouveau réactif de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIV, p. 487. — *Serturner*, Analyse de l'opium, morphine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. V, p. 21. — *Sérullas*, Réactif de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim. 1re série, t. XVI, p. 206. — *Siebold*, Réactif de la morphine. Idem,

4e série, t. XIX, p. 246. — *Staples*, Préparation de la morphine. Idem, 1re série, t. XIV, p. 467. — *Tattersall*, Réaction de la morphine. Fres. Zeit., t. XX, p. 19. — *Tausch*, Sur le chlorhydrate de morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. II, p. 152. — *Thomson*, Extraction de la morphine. Idem, 2e série, t. VII, p. 57. — *Tilloy*, Extraction de la morphine du pavot indigène. Idem, 1re série, t. XIX, p. 31. — *Vogel*, Sur la morphine. Idem, 1re série, t. V, p. 441. — *de Vry*, Analyse de l'opium. Idem, 3e série, t. XVII. — *Wayne*, Dosage de la morphine. Idem, 5e série, t. II, p. 153. — *Wertherin*, Action de la potasse sur la morphine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 310. — *Will*, Analyse de la morphine, Idem, t. XXVI, p. 44. — *Winckler*, Extraction de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XIII, p. 219. — *Wittstein*, Sur la métamorphine. Idem, 3e série, t. XL, p. 152. — *Wright*, Acétyldimorphine. Chem. Soc. of London, t. XXVII, p. 1038. — *Du même*, Action de l'acide iodhydrique sur la morphine. Idem, t. XXV, p. 504. — *Du même*, Diapotétramorphine. Idem, p. 653. — *Wright* et *Beckett*, Acétylmorphine, butyrylmorphine, succynylmorphine, trimorphine. Idem, t. XXVIII, p. 16, 315, 322, 692, 698. — *Wright* et *Mayer*, Trimorphine, tétramorphine. Idem, t. XXVI, p. 221. — *Wright* et *Rennie*, benzoylmorphine. Idem, t. XXXVI, p. 610. — *Yvon*, Dosago de la morphine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 322.

Alling, Emploi thérapeutique des injections du chlorhydrate de morphine dans la vessie. Bul. de Thér., t. 75, p. 547. — *Du même*, Injections sous-cutanées de morphine dans les ruptures musculaires partielles. Idem, t. 76, p. 113. — *Aron*, Tétanos traumatique traité par les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 79, p. 475. — *Barrati*, De la morphine contre les effets stupéfiants de l'éthérisation. Jour. des connaissances méd. et chir., nov. 1847. — *Beigel*, Coqueluche rapidement guérie au moyen d'injections hypodermiques de morphine. Bul. de Thér., t. 71, p. 475. — *Béo*, Emploi de l'acétate de morphine dans la pneumonie. Idem, t. 45, p. 142. — *Cl. Bernard*, Des effets physiologiques de la morphine et de leur combinaison avec le chloroforme. Idem, t. 77, p. 241. — *Ch. Bernard*, Spasme de la glotte guéri à l'aide d'applications endermiques de morphine. Idem, t. 57, p. 526. — *Boileau*, De l'usage du chlorhydrate de morphine dissous dans l'infusion de café contre la céphalalgie. Idem, t. 48, p. 186. — *Bonnet*, Névralgie temporale violente guérie par l'acétate de morphine. Idem, t. 5, p. 191. — *Bouchardat*, Thérapeutique de l'empoisonnement par la morphine. Idem, t. 61, p. 360. — *Bouilland*, Acétate et hydrochlorate de morphine employés par la méthode endermique. Idem, t. 6, p. 291. — *Bouloumié*, Traitement des érections blennorrhagiques par les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 76, p. 284. — *Brinon*, De l'anesthésie chirurgicale par l'emploi combiné de la morphine et du chloroforme. Idem, t. 95, p. 430. — *Bruce*, De la morphine dans le diabète. Idem, t. 112, p. 521; Traitement du morphium chronique. Wien. med. Press., juin 1880, p. 736. — *Calvet*, Du morphium aigu et chronique. Thèse, Paris, 1876. — *Catrin*, Des injections de morphine contre les dyspnées. Bul. de Thér., t. 100, p. 173. — *Coudereau*, Éclampsie guérie par le chlorate associé à l'injection hypodermique de morphine. Idem, t. 86, p. 125. — *Cotti*, Indications de l'acétate de morphine dans le traitement de la pneumonie. Idem, t. 44, p. 282. — *Dannecy*, Avantages de la glycérine et des sels de morphine substitués au mucilage et au laudanum qui entrent dans la composition des collyres et des injections. Idem, t. 54, p. 358. — *Deblangey*, Du traitement de la diarrhée par les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 99, p. 191. — *Demarquay*, Traitement du tétanos par des injections de morphine portées profondément dans les muscles contracturés. Idem, t. 81, p. 299.—*Dujardin-Beaumetz*, Nouveaux cas de névralgies rebelles traitées avec succès par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine. — *Dumas*, moyen de rendre inoffensives les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 100, p. 339. — *Ébrard*, Sur un mode nouveau d'employer la morphine dans les odontalgies et les névralgies. Idem, t. 29, p. 152. — *Ernoul*, Injections hypodermiques de morphine dans les tranchées utérines. Idem, t. 95, p. 270. — *Finny*, Emploi de la morphine dans l'empoisonnement par l'atropine, t. 85, p. 42. — *Follet*, Morphinisme et morphinomanie. Idem, t. 95, p. 431. — *Forget*, De l'acétate de morphine appliqué au traitement du catarrhe, surtout chronique.

Idem, t. 26, p. 241. — *Franque*, Nouveau cas d'éclampsie puerpérale, guérie par l'injection sous-cutanée de morphine. — Idem, t. 63, p. 277. — *Freemann*, Emploi des injections hypodermiques de morphine dans les affections cancéreuses. Idem, t. 69, p. 186. — *Du même*, Injections sous-cutanées de morphine dans un cas d'ophthalmie strumeuse. Idem, t. 69, p. 88. — *Ed. Gans*, Morphinisme guéri par la morphine à doses décroissantes. Idem, t. 104, p 521. — *Grasset* et *Amblard*, De l'action convulsivante de la morphine chez les mammifères. Idem, t. 102, p. 30. — *Griffith*, Bons effets des injections hypodermiques de morphine dans un cas d'angine de poitrine. Idem, t 69, p. 236. — *Gubler* et *Labbée*, De l'antidotisme ou de l'antagonisme thérapeutique. Idem, t. 84, p. 510. — *Hayem*, Nouveaux faits à l'appui de l'inoculation des sels de morphine dans le traitement des névralgies. Thèse, Paris, 1852. — *Hamon*, Moyen simple de se procurer extemporament une solution de morphine. Bul. de Thér., t. 79, p. 190. — *Hecht*, Bons effets des injections hypodermiques de morphine dans un cas d'éclampsie albuminurique. Idem, t. 74, p. 426. — *Hirtz*, Emploi des injections sous-cutanées de morphine dans le traitement de l'asthme. Idem, t. 74, p. 186. — *Huchard*, Traitement de la dyspnée par les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 96, p. 477. — *H. Heubach*, Antagonisme entre la morphine et l'atropine. Ber. klin. Woch., 1878, p. 767. — *S. Hinkley*, Un cas de morphinomanie. The New Yorck med. Jour., mars 1884. — *De Krafftebing*, Traitement des maladies mentales par les injections sous-cutanées de morphine. Bul. de Thér., t. 99, p. 474. — *Husson*, Céphalée guérie par l'hydrochlorate de morphine. Idem, t. 10, p. 165. — *Labarraque*, Sur un cas d'encéphalite saturnine guérie par les injections sous-cutanées de morphine à haute dose. Idem, t. 81, p. 467. — *Lafargue*, Emploi du sulfate de morphine par la méthode endermique dans un cas de névralgie. Idem, t. 12, p. 130. — *Du même*, Nouveaux faits en faveur de l'inoculation des sels de morphine. Idem, t. 13, p. 299. — *P. Landowski*, Morphinomanie et morphinisme. Idem, t. 103, p. 278. — *Laurent*, Névralgie sciatique guérie par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine. Idem, t. 70, p. 321.—*Laveran*, Anasarque par réfrigération d'albumine, traitement par les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 78, p. 375. — *Lebert*, De l'emploi des injections hypodermiques pour modérer les douleurs de l'accouchement. Idem, t. 73, p. 378. — *Lee*, Cas de violentes douleurs de tête à la suite d'accidents, traitées avec succès par les injections sous-cutanées de morphine. Idem, t. 73, p. 283. — *Lett*, De la morphinomanie. Idem, t. 108, p. 377. — *Legagneur*, Du traitement de la diarrhée par les injections hypodermiques de morphine. Idem, t. 92, p. 239. — *E. Levinstein*, De l'abus des injections hypodermiques de morphine (morphinomanie). Idem, t. 90, p. 348. — *L. Lewis*, Bons effets de la combinaison de la morphine avec les alcaloïdes du quinquina dans la fièvre intermittente. Idem, t. 96, p. 45. — *Lubanski*, Sur l'emploi des injections hypodermiques de morphine dans le traitement de l'asthme. Idem, t. 74, p. 320. — *Mann*, Des rapports entre la morphinomanie et le tempérament nerveux en général. Virginia med. Month. Jour., 1884. — *Metz*, La morphine dans le traitement de la mélancolie. Influence sur la température. Bul. de Thér., t. 102, p. 399. — *Mills*, Bons effets des injections hypodermiques de morphine dans un cas de tumeur fibreuse de l'utérus. Idem, t. 74, p. 284. — *Muller*, De l'emploi de la morphine à petites doses dans la coqueluche. Idem, t. 56, p. 197. — *Pasqua*, Traitement suivi de succès d'un ulcère simple de l'estomac par les injections sous-cutanées de morphine et la teinture de myrrhe en potion. Idem, t. 103, p. 505. — *Patterson*, Traitement du choléra par les injections sous-cutanées de morphine. Idem, t. 83, p. 469. — *Pecholier*, Injections de morphine dans le diabète. Idem, t. 95, p. 461. — *Perrin*, Delirium tremens traité avec succès par l'acétate de morphine à haute dose. Idem, t. 56, p. 60. — *Petit*, Accidents dans la morphinomanie. Idem, t. 96, p. 119, 171, 318, 362, et t. 97, p. 212, 262, 412, 453.— *De Piètra Santa*, De la morphine contre le mal de mer. Idem, t. 105, p. 472. — *Renaut*, De l'influence des injections hypodermiques de morphine dans la dyspnée. Idem, t. 87, p. 282. — *Rennert*, Destruction des fœtus dans les grossesses extra-utérine par la morphine. Idem, t. 108, p. 476. — *Richardson*, Coma consécutif à l'injection hypodermique de morphine. Idem, t. 98, p. 238. — *Ricotti*, Traitement du rhumatisme par l'acétate de morphine, Ann.

univ. di Med. Lugl., 1829. — *Saanemann*, Bégayement guéri par les injections hypodermiques de morphine. Bul. de Thér., t. 67, p. 229. — *Scaranzio*, Injections sous-cutanées de morphine contre les douleurs de la blennorrhagie cordée. Idem, t. 70, p. 430. — *Simmons*, Bons effets de la morphine dans le delirium tremens. Idem, t. 80, p. 369. — *E. Smith*, Efficacité des petites doses de morphine dans le traitement de la coqueluche, de la bronchite chronique et de la phthisie. Idem, t. 52, p. 518. — *Spessa*, Application de l'anesthésie par injection hypodermique de morphine. Idem, t. 81, p. 430. — *Saint-Martin*, De la valeur des préparations de morphine dans la gastralgie. Idem, t. 37, p. 78. — *E. Stuart*, Usages thérapeutiques du tartrate de morphine. Idem, t. 98, p. 563. — *Tigges*, Injections sous-cutanées de morphine chez les aliénés. Idem, t. 81, p. 44. — *Tillaux*, Névralgie de l'avant-bras, bons effets de la morphine. Idem, t. 69, p. 137. — *Trousseau*, Traitement du rhumatisme et des névralgies par la morphine. Idem, t. I, p. 86. — *Valentin*, Injections hypodermiques de morphine dans la pneumonie. Rev. méd de l'Est, octobre 1880, p. 615. — *Walker*, Hernie étranglée, réduction au moyen de la morphine. Bul. de Thér., t. 67, p. 428. — *Velasco*, Traitement du mal de mer par la morphine. Gaz. des Hôpitaux, mai 1879, p. 404. — *E. Vibert*, Des injections hypodermiques de morphine dans l'opération de la thoracenthèse. Bul. de Thér., t. 92, p. 142. — *P. Vincent*, De l'injection de morphine contre le mal de mer. Idem, t. 105, p. 425. — *Voisin*, Traitement curatif de la folie par le chlorhydrate de morphine. Idem, t. 86, p. 49, 115, 154, 202, 296, et t. 87, p. 385. — *Du même*, Injections hypodermiques de morphine dans le traitement de la folie. Idem, t. 100, p. 385 et 443. — *Warren*, De la névralgie consécutive aux blessures des nerfs, bons effets de la morphine. Idem, t. 67, p. 378. — *Woodhouse*, Accidents graves à la suite d'une injection sous-cutanée de morphine. Idem, t. 74, p. 239.

MOSCHATINE. — *Planta-Reichenau*. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLV, p. 145.

MUSCARINE. — *E. Harnack* et *Schmiedeberg*, Synthèse de la muscarine. Chem. Cent., t. VII, p. 554. — *Rückert*, Préparation de la muscarine. Neu. Rep. Phar., t. XXI, p. 194. — *B. Vigier*, Sur la muscarine. Bul. de Thér., t. 106, p. 563. — *Schmiedeberg* et *R. Koppe*, De la muscarine, Deut. Chem. Gesel., 1870, p. 281.

Alison, Action physiologique de l'Amanita muscaria et de son principe actif, phénomènes généraux de l'empoisonnement, effets du poison sur les organes de la respiration et de la circulation et sur les troubles de la calorification. Bull. de Thér., t. 90, p. 321.

MYOCTONINE. — *Salmanowitz*, Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 327.

NAPHTYLAMINE. — *Ballo*, Extraction de la naphtylamine. Deut. Chem. Gesel., t. III, p. 675. — *Bechamp*, Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLII, p. 195. — *A. Benz*, Dinaphtylamine. Deut. Chem. Gesel., 1883, p. 8. — *Beilstein* et *Kuhlberg*. Bul. de la Soc. chim., 1871, t. XVI, p. 150. — *Bœttger*, Préparation de la naphtylamine. Idem, t. XVI, p. 461. — *Chapmann*. Idem, t. VI, p. 519. — *Clauss* et *Graeff*, Nitronaphtylamine. Deut. Chem. Gesel., 1877, p. 1303. — *Church*, Benzoylanaphtylamine. Chem. News, t. V, p. 324. — *Ebell* et *Hubner*, Benzoylanaphtylamine. Liebig's Ann. Chem., t. CCVIII, p. 324. — *Froté* et *Tomassi*, Benzoylanaphtylamine. Bul. de la Soc. chim., t. XX, p. 67. — *Ch. Gerard* et *G. Vogt*, Dinaphtylamine. Idem, t. XVIII, p. 67. — *Griess*, Azotate de diazonaphtaline. Idem, t. I, p. 42. — *Hofmann*. Idem, t. XIII, p. 96. — *Klobukowski*, Préparation. Deut. Chem. Gesel., 1877, p. 571. — *Landshoff*, Diméthylnaphtylamine. Idem, 1880, p. 1348. — *Liebermann* et *Dittler*. Idem, 1874, p. 240. — *Martins* et *Griess*, Bul. de la Soc. chim., 1866, t. VI, p. 159. — *Meldola*, Dibromacétonaphtaline. Deut. Chem. Gesel., 1878, p. 1904. — *Merz* et *Weith*. Idem, 1882, p. 2717. — *Neville* et *Winther*. Idem, 1880, p. 1949. — *Papasogli*, Bisulfite da naphtylamine. Gaz. Chim. ital., t. III, p. 395. — *Perkin* et *Church*, Chem. Soc. Jour., t. XVI, p. 207, et t. LX, p. 1. — *Piria*, Naphtylamine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXI, p. 217. — *Reuter*, Deut. Chem. Gesel , 1875, p. 23. — *Rother*, Idem, 1871, p. 850. — *Salzmann* et *Wichelhaus*, Deut. Chem. Gesel., 1876, p. 1107. — *Schifchutzky*, Idem, 1874, p. 1454. — *Streiff*, Idem, 1880, p. 558. — *Schutzenberger* et *Wellen*, Comp. rend. de l'Acad., t. XLVII, p. 82. — *Tomassi*. Bul. de la Soc. chim, t. XX,

p. 19. — *Trompetter* et *Bernsthen*, Deut. Chem. Gesel., 1878, p. 1757. — *Walitzky*, Bul. de la Soc. chim., t. XXX, p. 535. — *Wildes*. Répert. de Chim. appl., 1861, p. 171. — *Ch. Wood*, Rép. de Chim. pure, 1859, p. 515. — *Zinin*, Ann. der Chim. u. Phar., t. XLIV, p. 283.

NARCÉINE. — *Anderson*, Trans. of the roy. Soc. of Edinburg, t. XX, 3e part, p. 347. — *Arnold*, Réaction de la narcéine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VI, p. 501. — *Becket* et *Wright*, Dérivés de la narcéine. Idem, 4e série. t. XXIII, p. 389. — *Des mêmes*, Oxydation de la narcéine, sels de narcéine, bases dérivées de la narcéine. Chem. Soc. of London, t. XXVIII, p. 699 et 701, et t. XXIX, p. 467. — *Bouchardat* et *Boudet*, Pouvoir rotatoire de la narcéine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXIII, p. 288. — *Couerbe*, Narcéine. Ann. de Chim. et de Phys., t. LIX, p. 151. — *Hesse*, Sur la narcéine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXVI, p. 251. — *Du même*, Base dérivée de la narcéine. Ber., t. VII, p. 105. — *Marchand*, Narcéine. Jarh., V. Berzelius, t. XXV, p. 507. — *Pelletier*, Narcéine. Ann. de Chim. et de Phys., t. L, p. 262. — *Petit*, Sur la narcéine. Bul. de la Soc. chim., t. XVIII. — *Plugge*, Réaction de la narcéine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 116. — *Stein*, Réaction de la narcéine. Fres. Zeit., t. IX. — *Vogel*, Réaction de la narcéine. Ber., t. VII, p. 906. — *Wright*, Chlorhydrate de la narcéine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XX, p. 296. — *Du même*, Sulfate et dérivés de la narcéine. Idem, t. XXIII, p. 389.

Behier, Contribution à l'histoire clinique de la narcéine. Bul. de Thér., t. 68, p. 151. — *Bouchut*, Bons effets de la narcéine chez une jeune fille atteinte de phtisie pulmonaire au troisième degré. Idem, t. 67, p. 87. — *Du même*, Recherches thérapeutiques sur la narcéine. Idem, t. 82, p. 289 et 337. — *Debout*, Coup d'œil sur un des alcaloïdes les plus importants de l'opium, la narcéine. Idem, t. 68, p. 143. — *A. Eulenburg*, Sur la narcéine employée comme médicament. Idem, t. 70, p. 444. — *Laborde*, Étude sur les effets physiologiques de la narcéine. Idem, t. 69, p. 224. — *Liné*, Étude sur la narcéine et son emploi thérapeutique. Thèse, Paris, 1865. — *Lucé*, Delirium tremens, insuccès de l'opium, guérison par la narcéine. Idem, t. 72, p. 363. — *Du même*, Manie consécutive à un embarras gastrique guéri par la narcéine. Idem, t. 77, p. 360. — *Petrini*, Injections hypodermiques de chlorhydrate de narcéine contre les névralgies. Idem, t. 82, p. 136. — *Roberston*, Supplément à l'étude de la narcéine. Idem, t. 69, p. 216.

NARCOTINE. — *Anderson*, Oxydation de la narcotine. Trans. of the roy. Soc. of Edinburg, t. XX, 2e part, p. 347. — *Beckett*, Dérivés alcooliques de la narcotine. Chem. Soc. of London, t. XXIX, p. 167. — *Beckett* et *Wright*, Sur l'oxynarcotine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXII, p. 454. — *Blyth*, Oxydation de la narcotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. L, p. 29. — *Bouchardat*, Propriétés de la narcotine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. IX, p. 213. — *Brandes*, Narcotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. II, p. 274. — *Derosne*, Narcotine. Ann. de Chim. et de Phys., 1re série, t. XLV, p. 257. — *Dumas* et *Pelletier*, Idem, 1re série, t. XXIV, p. 185. — *Couerbe*, Idem, t. IX, p. 159. — *Forster* et *Matthiessen*, Recherches sur la constitution de la narcotine et sur ses produits de décomposition. Idem. 3e série, t. LXII, p. 238. — *Hesse*, Narcotine, Ann. der Chem. u. Phar., sup., t. VIII, p. 284, et Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXVI, p. 192. — *Du même*, Identité de la narcotine et de l'opium. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIII, p. 400. — *Hinterberger*, Chloromercurate de narcotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXII, p. 311. — *Hoffmann*, Analyse de la narcotine. Idem, t. L, p. 35. — *Du même*, Action de la potasse sur la narcotine. Idem, t. LXXV, p. 367. — *Husemann*, Idem, t. CXXVIII, p. 305. — *Liebig*, Narcotine Idem, t. VI, p. 53. — *Du même*, Sur la composition de la narcotine. Idem, t. LI, p. 441. — *Matthiessen*, Narcotine et ses dérivés. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XI, p. 347. — *Matthiessen* et *Burnside*, Constitution de la narcotine. Ann. der Chem. u. Phar., sup., t. VIII, p. 60. — *Mudler*, Analyse de la narcotine. Idem, t. XXXIX, p. 183. — *Oppermann*, Action des bicarbonates alcalins sur la narcotine. Comp. rend. de l'Acad., t. XXI, p. 811. — *Regnault*, Narcotine. Ann. de Chim. et de Phys., t. LXVIII, p. 137. — *Robiquet*, Narcotine.

Idem, t. V, p. 275, et t. LI, p. 225. — *Schabus*, Cristallisation de la narcotine. Jarh., 1854, p. 511. — *Wanklyn* et *Gamgée*, Oxydation de la narcotine. Idem, 1868, p. 296. — *Warrentrapp* et *Will*, Analyse de la narcotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXIX, p. 282. — *Wertheim*, Action de la potasse sur la narcotine. Idem, t LXXIII, p. 208. — *Wölher*, Recherches sur la narcotine et ses dérivés. Ann. de Chem. et de Phys., 3e série, t. XII, p. 250. — *Du même*, Sur la narcotine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. VI, p. 99. — *Du même*, Oxydation de la narcotine. Ann. der Chem. u. Phar , t. L, p. I. — *Du même*, Narcotine. Idem, t. L, p. 1 et 25. — *Wright*, Narcotine, Bul. de la Soc. chim., t. XXX, p. 406.

Nasitorine, Société de thérapeutique, séance du 8 décembre 1875. — *B. Dupuy*, Nasitorine. Revue médicale roumaine, juin 1879.

Névrine. — *Bæger*, Constitution de la névrine. Ann. de Chim. et de Phys., 4e série, t. X, p. 492. — *Dyblowscki*, Névrine. Jour. fur prak. Chem., t. C, p. 163. — *Liebreich*, Sur la névrine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXXIV, p. 29. — *Manthner*, Action de la névrine sur les albuminoïdes. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVI, p. 202, et t. CLXXV, p. 278. — *Radziszewski*, Phosphorescence de la névrine. Idem, t. CCIII, p. 305. — *O. Schmiedeberg* et *E. Harnack*, Étude sur la névrine. Chem. Cent., 1876, p. 554 et 560. — *Strecker*, Sur la névrine. Comp. rend., t. LII, p. 270, 1861. — *Wurtz*, Sur la névrine. Comp. rend., t. LXV, p. 1015.

Nicotine. — *Amagat*, Recherches sur l'antagonisme de la nicotine et de l'ésérine, de la nicotine et de la strychnine. Jour. de Thér., 1875. — *Armand* et *Fleury*, De la nicotine. Leçons de thérapeutique générale. — *Barral*, Sur la nicotine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. I, p. 158. — *Biel*, Dosage de la nicotine. Idem, 5e série, t. XVII, p. 622. — *Bodeker*, Chloromercurate de nicotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 372. — *Du même*, Sur quelques sels de nicotine. Jour. de Phar. et de Chim , 3e série, t. XVII, p. 192. — *Boutron*, Sur la nicotine. Idem, 2e série, t. XXVII, p. 689. — *Cahours* et *Etard*, Recherches sur la nicotine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIV, p. 449. — *Des mêmes*, Sur un dérivé de la nicotine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 64. — *Dauber*, Cristallisation du chloromercurate de nicotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIV, p. 201. — *Davy*, De la nicotine. Jour. de Pharm. et de Chim., 2e série, t. XXII, p. 19. — *Debize*, Préparation de la nicotine. Idem, 3e série, t. XXXVIII, p. 281. — *Etard* et *Cahours*, Idem, 4e série, t. XXX, p. 124. — *Forster* et *Matthiessen*, Sur la nicotine. Idem, 3e série, t. XL, p. 75. — *Kissling*, Dosage de la nicotine. Idem, 5e série, t. X, p. 50. — *Laiblin*, Nicotine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXI, p. 39. — *Du même*, Oxydation de la nicotine et ses sels. Idem, t. XXXII, p. 361. — *Landolt*, Sur la nicotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXXIX, p. 318. — *Lenoble*, Proportion de la nicotine dans les tabacs. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXII, p. 30. — *Lieke*, Dosage de la nicotine. Idem, 4e série, t. VI, p. 451. — *Mayer*, Dosage de la nicotine. Jarh., 1863, p. 703. — *Melsens*, Sur la nicotine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. IX, p. 465. — *Ortigosa*, Composition de la nicotine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. I, p. 134. — *Posselt* et *Reimann*, Découverte de la nicotine. Idem, 2e série, t. XVIII, p. 343. — *Pribram*, Préparation de la nicotine. Idem, 4e série, t. VI, p. 312. — *Ræwsky*. Mémoire sur les combinaisons de la nicotine et du platine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXV, p. 332. — *Schlœsing*, Mémoire sur la nicotine. Ann. de Chim, et de Phys., 3e série, t. IX, p 220. — *Du même*, Sur la nicotine. Idem, t XII, p. 157. — *Skalweit*, Sur la nicotine. Ber., t. XIV, p. 1809. — *Du même*, Densité de la nicotine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 237. — *Stahsmidt*, Isoamylnicotine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XC, p. 222 et 226. — *Taylor*, Note sur la nicotine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXVI, p. 206. — *Wenderoth* et *Skalweit*, Dosage de la nicotine. Idem, 5e série, t. IV, p. 481. — *Wertheim*, Sur un chloromercurate de nicotine. Traité de chimie organique de Gerhardt, t. IV, p. 191. — *Will*, Chlorure de Benzoylnicotine. Jour. de Phar et de Chim., 3e série. t. XL, p. 75. — *Wittstein*, Dosage de la nicotine. Jarh., 1862, p. 625. — *Zinoffski*, Dosage de la nicotine. Idem,

1873, p. 963. — *Zeiss*, Sur les produits chimiques de la fumée de tabac. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. IX, p. 115.

Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris, 1857, p. 397 et suivantes. — *Brodée*, Expériences physiologiques sur la nicotine. Philosoph. trans., 1811, p. 178. — *Chevers*, Antagonisme de la nicotine et de la strychnine. Indian ann. of med. Sc., 1867. — *Dorvault*, Note sur la nicotine. Bul. de Thér., t.4, p. 161. — *M. Fageret*, Du tabac et de son principe actif, son influence sur la respiration et la circulation. Thèse, Paris, 1867. — *Fonssagrives*, Observations sur l'empoisonnement par la nicotine. Ann. d'hygiène et de méd. hyg., 1851, t. LVI. — *Haughton*, Traitement du tétanos par la nicotine. Bul. de Thér., t. 63, p. 474. — *Hirchmann*, Expériences physiologiques sur la nicotine. Arch. fur anat. physiol und Winsensch. Med., 1863, 3e livraison. — *Du même*, De l'action spéciale de la nicotine sur la pupille. Bul. de Thér., t. 65, p. 561. — *Morin*, Présence de la nicotine dans l'organisme d'un priseur. Idem, t. 62, p. 88. — *Martin*, Amblyopie nicotique. Idem, t. 96, p. 286 — *Kopp*, De la nicotine. Idem, t. 78, p. 284. — *Pavesi*, Paralysie de la vessie traitée avec succès par les injections de nicotine. Idem, t. 46, p. 46. — *Reveil*, De la nicotine. Form. des méd. nouveaux, p. 516. — *Rouget*, Recherches expérimentales sur l'action de la nicotine. Jour. de Physiol., 1860. — *Szerlecki*, Action de la nicotine sur l'homme malade. Bul. de Thér., t. 17, p. 201. — *Van Praag*, Étude tox. et pharmacodyn. sur la nicotine. Gaz. Méd. de Paris, 1856. — *Vulpian*, Action de la nicotine. Comp. rend. de la Soc. de biol., 1859. — *Woods*, Tétanos traumatique traité avec succès au moyen de la nicotine.

Oléandrine. — *C. Betteli*, Oléandrine. Deut. Chem. Gesel., 1875, p. 1197. — *J. Lukowski*, Rép. de chim. app., 1861, p. 77.

Pelikan. — Recherches expérimentales sur le laurier rose et son principe actif. Comp. rend. Acad. des Sc., février, 1866.

Opianine. — *Hinterberger*, Recherches sur l'opianine. Ann. der. Chem. u. Phar., t. LXXXII, p. 319.

Oxyacanthine. — *H. Parson*, De l'oxyacanthine. Phar. Jour. Trans., 1882, p. 46. — *Polex*, Recherches sur l'oxyacanthine. Arch. der Phar., t. VI, p. 265. — *Wacker*, Étude sur l'oxyacanthine. Viertel. f. prak. Phar., 1861, t. X, p. 177.

Palicourine. — *Th. Pockolt*, Bul. de la Soc. chim., 1867, t. VII, p. 521.

Papavérine. — *Anderson*, Papavérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XCIV, p. 235. — *Armstrong*, Propriétés de la papavérine. Bul. de la Soc. chim., 1871, t. XV, p. 288. — *Bouchardat* et *Boudet*, Pouvoir rotatoire de la papavérine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXIII, p. 288. — *Goldschmidt*, Sur la papavérine. Idem, 5e série, t. IX, p. 257, et t. XIV, p. 585. — *Goldsmidt* et *Weyscheider*, Étude sur la papavérine. Bul. de la Soc. chim., t. XI, p. 501. — *Hesse*, Papavérine. Ann. der. Chim. u. Phar., t. CLIII, p. 75, et Idem, suppl., t. VIII, p. 289. — *Hoffmann* et *C. Schroff*, Propriétés de la papavérine. Jarh. f. Phar., t. XXXI, p. 28. — *How*, Action de l'iodure d'éthyle sur la papavérine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLVI, p. 101. — *Joergensen*, Iodure d'iodhydrate de papavérine. Deut. Chem. Gesel., 1869, p. 460. — *Kopp*, Chlorhydrate de papavérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXVI, p. 127. — *Merck*, Papavérine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XV, p. 167, et t. XVII, p. 393. — *Pasteur*, Chlorhydrate de papavérine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXVIII, p. 456. — *Schroder*, Densité de la papavérine. Ber., t. XIII, p. 1075. — *Tattersall*, Sur la papavérine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. 11, p. 418. — *Du même*, Réactions de la papavérine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 637. — *Wankleyn* et *Gamgée*, Oxydation de la papavérine. Jarh., 1868, p. 296.

Leidesdorf et *Breslauer*, Papavérine dans les affections mentales. Bul. de Thér., t. 77, p. 44. — *Starck*, Sur l'action de la papavérine.

Papavérosine. — *Deschamp*, Sur la papavérosine. Ann. de Chim. et de Phys., 4e série, t. I, p. 453.

Parabuxine. — *Alessandri*, Étude sur le Buxus simpervirens. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 663. — *Pavia*, *Pavesi* et *Rotondi*, Parabuxine. Jarh., 1874, p. 903.

Paraménispermine. — *Pelletier* et *Couerbe*, Étude sur la paraménispermine. Ann. de Chim. et de Phys., t. LIV, p. 178.

Paricine. — *Flückiger*, Paricine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XI, p. 511. — *Hesse*, Paricine et aricine. Idem, t. XXX, p. 474. — *Du même*, Paricine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVI, p. 263. — *Winckler*, Paricine. Ber., Jarh., t. XXVII, p. 338.

Pastinacine. — *Rogers*, Sur la pastinacine. Phar. Jour. Trans., 3e série, t. VII, p. 433.

Paytamine. — *Hesse*, Sur la paytamine. Deut. Chem. Gesel., 1877, p. 2161.

Paytine. — *Hesse*, Étude sur la paytine. Deut. Chem. Gesel., 1880, p. 2308. — *Du même*, Quinquina blanc de Payta et de son principe actif. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XII, p. 388.

Pelletiérine. — *Tanret*, Sur la pelletiérine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXVIII, p. 168 et 384. — *Du même*, Alcalis du grenadier. Idem, 5e série, t. I, p. 434. — *Du même*, Sur les alcalis du Grenadier. Bul. de la Soc. chim., t. XXXI, p. 467, t. XXXII, p. 464 et 466.

Bérenger-Féraud, De l'action tænifuge des sels de pelletiérine. Bul. de Thér., t. 96, p. 297, t. 97, p. 337 et 391. — *Dujardin-Beaumetz*, De l'action physiologique et thérapeutique des sels de pelletiérine. Idem, t. 95, p. 93, et t. 98, p. 433. — *Méplain*, La pelletiérine peut-elle être prescrite aux enfants? Idem, t. III, p. 33. — *De Rochemure*, Étude physiologique et thérapeutique des sels de pelletiérine. Thèse, Paris, 1879.

Pélosine. — *Bœdeker*, Sur la pélosine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXIX, p. 53. — *Fluckiger*, Pélosine. Bul. de la Soc. chim., 1870, t. XIV, p. 330. — *Wiggers*, Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVII, p. 29, t. XXXIII, p. 81. — *C.-G. Williams*, Sur la pélosine. Jour. prak. Chem., t. LXXVI, p. 382.

Pereirine. — *Goss*, Découverte de la pereirine. Phar. Centralb., 1839, p. 610. — *Hesse*, Alcaloïde de l'écorce de pereira. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 198. — *Perreti*, De la pereirine. Ann. Med. Chir. di Roma, t. I, fasc. 3.

Péreira, Du chlorhydrate de pereirine dans les fièvres palustres et de son action physiologique. Bul. de Thér., t. 109, p. 238, et t. 112, p. 317. — *Saint-Martin*, De la pereirine et de sa vertu antifébrile. Idem, t. 32, p. 360.

Picoline. — *Anderson*, Découverte de la picoline. Ann. der Chem. u. Phar., t. LX, p. 86. — *A. Baeyer*, Synthèse de la picoline. Idem, t. CLV, p. 281. — *A. Church* et *E. Owen*, Picoline, Phil. Mag., 4e série, t. XX, p. 110. — *Dewar*, Oxydation de la picoline. Chem. News, t. XXIII, p. 38. — *C. Greville Williams*, Chem. Soc. Jour., t. VII, p. 97. — *A.-W. Hoffmann*, Hydrogénation de la picoline. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 1497. — *G. Thenius*, Extraction de la picoline. Chem. Central., 1862, p. 53. — *Unverdorben*, Picoline. Ann. de Pogg., t. VIII, p. 259 et 280, et t. XI, p. 59. — *Weidel*, Préparation de la picoline. Deut. Chem. Gesel., 1879, p. 1989. — *C.-G. Williams*, Trans. of the Roy. Soc., Edinburg, t. XXI, 2e part, p. 313. — *Wertheim*, Formation de la picoline. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXX, p. 62. — *Zanoni*, Synthèse de la picoline. Gaz. Chem. ital., 1882, p. 13.

Mackendrick, Action physiologique de la picoline. Assoc. franç. avanc. sciences, 1877, p. 351. — *Oeschsner de Coninck* et *Pinet*, Recherches expérimentales sur la picoline. Jour. Soc. de Biolog., t. III, 7e série, p. 826. — *Pinet* et *Marens*, Recherches physiologiques. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 610.

Pilocarpine. — *Chastaing*, Formule de la pilocarpine. Rép. de Phar., 1881, p. 413. — *Du même*, Recherches sur la pilocarpine, action de la potasse sur la pilocarpine. Idem, 1882, p. 62. — *Du même*, Action de l'acide azotique fumant et action de l'acide chlorhydrique sur la pilocarpine. Idem, p. 152. — *Du même*, Action du brome sur la pilocarpine. Comp. rend., 17 décembre 1883. — *Du même*, Action du chlore et de l'iode sur la pilocarpine, dérivés de la pilocarpine, recherches sur la pilocarpine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 139, 277, 346 et 662. — *Du même*, Sur la pilocarpine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 522, t. XXXVIII, p. 250. — *Gerrard*, Sur la pilocarpine et sa préparation. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIII, p. 122, 320 et 380, et 5e série, t. I, p. 154. — *Hardy*, Jaborandi

et pilocarpine. Idem, 4e série, t. XXIII, p. 95. — *Hardy* et *Calmels*, Sur la synthèse de la policarpine. Idem, 5e série, t. XVI, p. 204. — *Harnach*, Alcaloïdes du jaborandi. Ann. der Chem. u Phar., t. CCIV, p. 67. — *Harnach* et *Mayer*, Alcaloïdes des feuilles du jaborandi. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 634. — *Kingzett*, Pilocarpine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIV, p. 265. — *Miller*, Sur la pilocarpine. Idem, 5e série, t. I, p. 425. — *Petit*, Pilocarpine. Idem, 4e série, t. XXVII, p. 212. — *Du même*, Extraction de la pilocarpine. Bul. de la Soc. chim., t. XXIX, p. 194. — *Du même*, Nitrate de pilocarpine. Rép. de Phar., nouv. série, t. III, p. 484. — *Pöhl*, Sur la pilocarpine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 340.

P. Albertoni, Action de la pilocarpine sur l'œil. Bul. de Thér., t. 95, p. 93. — *Armaingaud*, Sur l'emploi des injections hypodermiques de nitrate de pilocarpine contre les transpirations fétides. Idem, t. 100, p. 135. — *Augier*, De l'emploi de la policarpine dans l'éclampsie puerpérale. Idem, t. 104, p. 237. — *Bœgehold*, Emploi de la pilocarpine dans l'urémie. Idem, t. 98, p. 525. — *Bidder*, Emploi de la pilocarpine contre l'éclampsie. Idem, t. 96, p. 286. — *Burkardt*, Bons effets du traitement de l'asthme par la pilocarpine. Brist. Med. Jour., juin 1880, p. 917. — *Cuzzi*, Emploi de la pilocarpine pour provoquer l'accouchement prématuré. Ann. di Ost. Gin. et Pediat, 1879. — *Dartigue*, Traitement de la rage par la pilocarpine. Bul. de Thér., t. 103, p. 397. — *Demetre-Kereca*, Sur l'action physiologique du nitrate de pilocarpine. Idem, t. 94, p. 44. — *Denis-Dumont*, Pilocarpine contre la rage. Idem, t 102, p. 514. — *Druel*, Sur les applications thérapeutiques de la pilocarpine. Idem, t. 107, p. 140. — *Dujardin-Beaumetz*, Du nitrate de pilocarpine. Idem, t. 93, p. 91. — *Dumas*, Du chlorhydrate de pilocarpine. Idem, t. 89, p. 383. — *Dupré*, Sur le jaborandi et la pilocarpine. Idem, t. 101, p. 140. — *Du même*, Du traitement de l'éclampsie par la pilocarpine. Jour. de Méd. de Bruxelles, oct. 1881, p. 315. — *Falki*, Action de la pilocarpine. Bull. de Thér., t. 109, p. 527. — *Giulio*, De la pilocarpine dans le traitement de la diphtérie. Idem, t. 105, p. 237. — *Hamilton*, De la pilocarpine dans le traitement des convulsions puerpérales. Idem, t. 100, p. 431. — *Hardy*, De la pilocarpine. Idem, t. 89, p. 458. — *Jenkins*, Sur certains accidents consécutifs à l'emploi de la pilocarpine. Idem, t. 98, p. 381. — *Josse*, Du traitement du décollement rétinien par le nitrate de pilocarpine Idem, t. 104. p. 140. — *Kosengarten*, De l'action de la pilocarpine sur la muqueuse du tympan. Idem, t. 112, p. 324. — *Landesberg*, Accidents causés par la pilocarpine. Idem, t. 104, p. 561. — *Lerebouillet*, Pilocarpine dans le traitement de la diphtérie. Idem, t. 100, p. 476 et 520. — *Mac Call. Anderson*, Bons effets de la pilocarpine dans la néphrite. Idem, t. 98, p. 287. — *Mollière*, Traitement de la pneunomie infectieuse et des accidents urémiques par la pilocarpine. Idem, t. 110, p. 239. — *Murphy*, Deux cas d'éclampsie puerpérales traités par la pilocarpine. Idem, t. 106, p. 124. — *Meplaire*, Traitement de la congélation par la pilocarpine. Idem, t. 98, p. 76. — *Murrell*, La pilocarpine contre les sueurs nocturnes. Idem, t. 98, p. 429. — *Lepidi-Chiotti*, Bons effets de la pilocarpine dans la diphtérie. Il Morgagni, mars 1881, p. 176. — *Leyden*, De l'action du muriate de pilocarpine. Berl. Klin., 2 juillet 1877. — *Du même*, Action de la pilocarpine. Bul. de Thér., t. 94, p. 63. — *Lussanaï*, Sur l'action de la pilocarpine dans l'élimination de l'urée. La Spérimentale, décembre 1879, p. 561. — *Ortille*, Sur les injections hypodermiques de chlorhydrate de pilocarpine. Idem, t. 92, p. 226. — *Du même*, Pilocarpine dans le hoquet. Idem, t. 94, p. 412. — *Prentiss*, Sur l'action de la pilocarpine dans les cas d'anurie. Idem, t. 104, p. 140. — *Ruehdorfer*, Hoquet violent guéri par le chlorhydrate de pilocarpine. Idem, t. 105, p. 422. — *Ryder*, Traitement de la fièvre typhoïde par la pilocarpine. Idem, t. 104, p. 525. — *Sée*, Inefficacité de la pilocarpine dans la diphtérie, l'éclampsie puerpérale, la maladie de Bright et la rage. Idem, t. 103, p. 39. — *Semmola*, Injections de pilocarpine dans l'urémie scarlatineuse. Idem, t. 103, p. 47. — *Sydney-Ringer* et *Bury*, Effets de la pilocarpine sur deux cas de transpiration unilatérale. Idem, t. 92, p. 90.

Pipéridine. — *Bæger* et *Jæger*, Diabenzoylpipéridine. Ber., t. VIII, p. 893. — *Brühl*, Pipéridylamine. Idem, t. IX, p. 41. — *Cahours*, Dérivés de la pépiridine. Ann. de Chim. et

de Phys., 3e série, t. XXXVIII, p. 84. — *Hoffmann*, Sur la pipéridine, la méthylpipéridine. Ber., t. XII, p. 985, et t. XIV, p. 659. — *Du même*, Diméthylpipéridine et méthyléthylpipéridine. Idem, t. XIX, p. 660. — *Du même*, Sur la pipéridine et la pyridine. Bul. de la Soc. chim., t. XL, p. 450. — *Könings*, Synthèse de la pipéridine. Idem, t. XIV, p. 1856. — *Kraut*, Action de l'acide chloracétique sur la pipéridine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLVII, p. 66. — *Ladenburg*, Allylpipéridine, dérivé méthylique de l'éthylpipéridine, diméthylpipéridine, propylpipéridine. Ber., t. XIV, p. 233, 1343, 1346, 1347 et 1348. — *Schiff*, Phtalypipéridine. Gaz. Chim. ital., t. IX, p. 333. — *Schotten*, Isoamylpipéridine, benzylpipéridine. Ber., t. XV, p. 421, 422, 424. — *Du même*, Autres dérivés de la pipéridine. Idem, t. XV, p. 424, 425, 426 et 427. — *Wertheim*, Pipéridine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXX, p. 58. — *Du même*, Dérivés de la pipéridine. Idem, t. CXXVII, p. 75.

Pipérine. — *Anderson*, Pipérine. Comp. rend., t. XXXI, p. 136. — *Cahours*, Pipérine. Idem, t. XXXIV, p. 481 et 696. — *Du même*, Recherches sur un nouvel alcaloïde dérivé de la pipérine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXVIII, p. 76. — *Dauber*, Cristallisation de la pipérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIV, p. 204. — *Gerhardt*, Pipérine. Rev. scient., t. X, p. 201. — *Hager*, Recherche de la pipérine. Chim. Cent., 1872, p. 96. — *Hinterberger*, Sels de la pipérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXVII, p. 204. — *Jörgensen*, Triiodure de pipérine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 1390. — *Keller*, Action de la potasse sur la pipérine. Jarh., 1857, p. 413. — *Ladenburg*, Synthèse de la pipérine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XI, p. 185. — *Liebig*, Pipérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. VI, p. 35. — *Oersted*, Pipérine. Jour. für Chem. u. Phys., V. Schweiger, 1819, t. XXIX, p. 80. — *Pelletier*, Matière cristalline du poivre. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VIII, p. 377. — *Ruegheimer*, Formation de la pipérine. Ber., t. XV, p. 1390, et Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 646. — *Will* et *Warrentrapp*, Chlorhydrate de pipérine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXIX, p. 283.

Piturine. — *Gerard*, Sur la piturine. Phar. Jour. Trans., 3e série, t. IX, p. 252. — *Liversidge*, Alcaloïde du pituri. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 353. — *Petit*, Sur l'alcaloïde du pituri. Idem, 4e série, t. XXIX, p. 338.

Porphyrine. — *O. Hesse*, Sur la porphyrine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. V, p. 153.

Propylamine et Triméthylamine. — *Hofmann*, Propylamine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 768. — *Mendius*, Sur la Propylamine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXI, p. 129. — *Silva*, De la Propylamine. Comp. rend., t. LXIX, p. 473. — *Wertheim*, Découverte de la propylamine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 208. — *Winckler*, Préparation de la propylamine. Amer. Jour. of Phar., t. XXIV, p. 346.

A. Wenarius, Recherches sur la propylamine. Med. Zeit. Russland's, 1858, trad. par le docteur *Rieken*. Jour. de la Soc. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, 1858. — *Bouchard*, Rhumatisme articulaire aigu guéri par la triméthylamine. Bul. de Thér., t. 84, p. 320. — *Cerasi*, Usages thérapeutiques de la propylamine. Idem, t. 87, p. 523. — *Dujardin-Beaumetz*, Du chlorhydrate de triméthylamine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Idem, t. 84, p. 337 et 395. — *Fourrier*, Rhumatisme articulaire aigu traité et guéri par le chorhydrate de triméthylamine. Idem, t. 85, p. 412. — *Martineau*, Très rapide guérison d'un rhumatisme articulaire aigu par le chlorhydrate de triméthylamine. Idem, t. 86, p. 138. — *Mauriac*, Contribution à l'étude du rhumatisme articulaire aigu par le chlorhydrate de triméthylamine. Gaz. méd. de Bordeaux, février 1874, p. 49. — *Namias*, Traitement du rhumatisme articulaire aigu par la propylamine. Bul. de Thér., t. 87, p. 238. — *Peltier*, De la triméthylamine et de son usage dans le traitement du rhumatisme aigu. Idem, t. 86, p. 428. — *Petit*, Sur la triméthylamine et ses préparations. Idem, t. 84, p. 313 et 408. — *Thermes*, Observations de rhumatisme articulaire aigu, traité avec succès par le chlorhydrate de triméthylamine. Rev. méd., mars 1874, p. 353. — *J. Tyson*, De la propylamine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Philadelphia Med. Times, mai 1879, p. 384.

Protamine. — *F. Miescher*, Étude sur la protamine. Jahr., Thierch., 1874, p. 341. — *J. Piccard*, Sur la protamine. Idem, p. 355.

Protoquinamicine. — *Hesse*, Sur la protoquinamicine. Liebig's Ann. Chem., t. CCVII, p. 288.

Pseudo-aconitine (voir Aconitine).

Pseudo-morphine (voir Morphine).

Pseudo pelletiérine (voir Pelletiérine).

Pseudo-tropine. — *Ladenburg*, Sur la pseudo-tropine. Deut. Chem. Gesel., 1880, p. 1549.

Ptomaïnes et Leucomaïnes. — *Bergmann* et *Schmiedeberg*, Med. Cent., 1868, p. 497. — *Bœklisch*, Sur les ptomaïnes extraites de cultures du Vibrio proteus de Finckler et Prior. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 585. — *Bouchard*, Leucomaïnes retirées des urines. Rev. de Méd., oct. 1882. — *Boutmy* et *Brouardel*, Réactifs propres à distinguer les ptomaïnes des alcaloïdes végétaux. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. III, p. 548. — *Des mêmes*, Alcaloïdes cadavériques. Idem, t. V, p. 150. — *Des mêmes*, Sur le développement des alcaloïdes cadavériques. Rép. de Phar., nouv. série, t. VIII, p. 404. — *Copolla*, Genèse des ptomaïnes. Bul. chim., t XL, p. 338. — *Gautier*, Alcaloïdes cadavériques. Traité de chimie appliquée à la physiologie, Paris, et Jour. de Pharm. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 147, et t. XIII, p. 354 et 401. — *Guareschi* et *Mosso*, Sur les ptomaïnes. Bul. de la Soc. chim., t. XL, p. 334 et 338. — *Jansen*, Sur les ptomaïnes. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XII, p. 44. — *Netter*, Sur les ptomaïnes. Arch. gén. de Méd., 1884. — *Oescher de Coninck*, Contribution à l'étude des ptomaïnes. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 615. — *Paterno* et *Spica*, Genèse des ptomaïnes. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIX, p. 324. — *Pouchet*, Recherches sur les ptomaïnes. Comp. rend., t. XCII, p. 1560. — *Scherer*, Sur les alcaloides de l'organisme. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXVIII, p. 471. — *Schlagdenhauffen*, Ptomaïnes chez les animaux inférieurs. Idem, 5e série, t. VI, p. 126. — *Selmi*, Sin principei alcaloïdi nat. nei visceri oude puo nasure sospetto di alcaloïdi venefici. Mémoire lu à l'Académie des Sciences de l'Institut de Bologne, 1872. — *Du même*, Alcaloïdes cadavériques. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, p. 255, t. XXVII, p. 66, et t. XXIX, p. 156. — *Tanret*, Observations sur les ptomaïnes. Bul. de la Soc. chim , t. XXXVIII, p. 290. — *Thudichum*, Sur les alcaloïdes de l'urine humaine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVIII, p. 264. — *Waughan*, Sur une ptomaïne extraite d'un fromage toxique. Idem, t. XIII, p. 409. — *Zuelzer* et *Sonnenschein*, Alcaloïde cadavérique. Ber., Klin. Woech. 1869.

Bechamp, Sur l'existence de produits analogues aux ptomaïnes dans les digestions gastriques et pancréatiques de plusieurs albuminoïdes. Bul. de Thér., t. 102, p. 337. — *Brieger*, Microbes ptomaïnes et maladies. Trad. de Roussie et de Winter, Paris, 1887. — *Gautier*, Ptomaïnes. Idem, t. 102, p. 254. — *Deburre*, Maladies infectieuses, microbes, ptomaïnes et leucomaïnes. Mémoire, Paris, 1888. — *Dujardin-Beaumetz*, Ptomaïnes et leucomaïnes. Bul. de Thér., t. 115, p. 193.

Pyridine. — *Anderson*, Sur la pyridine. Trans. of the roy. Soc. of Edinburg, t. XX, 2e part, p. 247. t. XXI, 4e part, p. 571. — *Church* et *Owen*, Sur la pyridine. Phil. Mag., 4e série, t. XX, p. 110. — *Ciamician* et *Dennstedt*. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 1153, et 1882, p. 1172. — *J. Davidson*, Action du bromure d'éthyle sur la pyridine. Rép. de Chim., pur., 1862, p. 285. — *O. Fischer*, Cyanopyridine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 62. — *Giritchen*, Préparation de la pyridine. Idem, p 1251. — *Greville-Williams*, Pyridine. Jour. of the Chem. Soc. of London, t. VII, p. 97. — *Haitunger*, Sur la pyridine. Monat. Chem., t. III, p. 688. — *Hofmann*, Oxydation de la pyridine. Deut. Chem. Gesel., 1879. p. 984. — *Kœnigs*, Réaction de la pyridine. Idem, p. 2341. — *Perkin*, Action de l'hydrogène sur la pyridine. Bul. de la Soc. chim., 1865, t. IV, p. 220. — *Schotten*, Action du brome sur la pyridine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 421. — *Thenius*, De la pyridine. Répert. de chim. appl., 1862, p. 181. — *Weidel* et *Hazura*, Oxydation de la pyridine. Monath. Chem., t. III, p. 770. — *Weidel* et *Russo*, Action du sodium sur la pyridine. Idem, p. 850.

G. See, De la pyridine dans le traitement de l'asthme. Bul. de Thér., t. 108, p. 529, et t. 109, p. 397.

Pyrrol. — *Anderson*, Pyrrol. Transac. roy. Soc of Edinburg, t. XX, 2e part, p. 247, et t. XXI, 4e part, p. 571. — *Bœttinger*, Formation du pyrrol. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 48. — *Chicester*, *A. Bell* et *E. Lapper*, Formation du pyrrol. Idem, 1877, p. 1961. — *Ciamician* et *Dennstedt*, Propriétés du pyrrol. Idem, 1882, p 1831; 1882, p. 2579, et 1883, p. 64 et 2388. — *Goldschmidt*, Du pyrrol. Bul. de la Soc. chim., 1867, t. VIII, p. 276. — *Haitinger*, Sur le pyrrol. Monatsch. Chem., t. III, p. 228. — *O. Hesse*, Pyrrol. Rép. de chim. pur., 1862, p. 151. — *Limprecht*, Pyrrol. Deut. Chem. Gesel., 1869, p. 211. — *Lubavin*, Ethylpyrrol. Idem, t. III, p. 99. — *Runge*, Pyrrol. Poggen's Ann., V., t. XXXI, p. 65. — *R. Schiff*, Constitution du pyrrol. Deut. Chem. Gesel., 1877, p. 1500. — *Schutzenberger* et *Bourgeois*, Formation du pyrrol. Bul. de la Soc. chim., t. XXV, p. 290. — *Schwauert*, Pyrrol. Répert. de Chim. pur., 1861, p. 334. — *Weidel* et *Ciamician*, Deut. Chem. Gesel., 1880, p 65.

Québrachamine et Québrachine. — *O. Hesse*, Sur le québracho. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 465. — *Penzoldt*, Sur le quebracho. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXX, p. 449.

Quinaldine. — *Dœbner* et *Miller*, Quinaldine. Deut. Chem. Gesel , 1881, p. 2812; 1882, p. 3075; 1884, 1705 et 1710. — *W. Drewsen*, Formation de la quinaldine. Idem, 1883, p. 1953. — *Fischer* et *Kuzel*, Quinaldine. Idem, 1883, p. 165. — *Friedlander* et *de Gohring*, Idem, 1883, p. 1833. — *Gnehm*, Dichloroquinaldine. Idem, 1884, p. 755. — *Jacobsen* et *Reimer*, Propriétés de la quinaldine. Idem, 1883, p. 1083. — *L. Knorr*, Oxyquinaldine. Idem, p. 541 et 2593. — *W. Spaltcholz*, Quinidine. Idem, p. 1851. — *Wallach* et *Wusten*, Sur la quinidine. Idem, p. 2007.

Quinamicine. — *Hesse*. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCVII, p. 294, 303 et 305.

Quinamidine. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CCVI, p. 299.

Quinamine. — *Hesse*, Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XVI, p. 232, et Bul. de la Soc. chim., t. XXXV, p. 279, et t. XXXVII, p 78. — *Oudemans*, Sur la quinamine. Idem, t. XXXIII, p. 134. — *De Vry*, Quinamine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XX, p. 29, et t. XXVI, p. 111.

Quinicine. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXVIII, p. 245, et t. CLXVI, p. 277. — *Du même*, Quinicine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIV, p. 341. — *Howard*, Quinicine. Chem. Soc. of London, t. XXVI, p. 61. — *Pasteur*, Sur la quinicine. Comp. rend. t. XXXVII, p. 110.

Quinidine. — *Bouchardat* et *Boudet*, pouvoir rotatoire de la quinidine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXIII, p. 288. — *Bussy* et *Guibourt*, Observations relatives à la quinidine. Idem, t. XXII, p. 401. — *Delondre* et *Henri*, Réflexions sur la quinidine. Idem, 2e série, t. XVI, p. 320. — *Fors* et *Boehringer*, Sulfate de quinidine. Deut. Chem. Gesel, 1882, p. 1659. — *Heijninger (Van)*, Quinidine, Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXII, p. 301. — *Hesser*, Essai du sulfate de quinidine. Idem, t. CLXXVI, p. 322 et 325. — *Du même*, Diquinidine, fluorescence du sulfate de quinidine et hydroquinidine. Ber., t. X, p. 2159; t. XII, p. 425, et t. XVI, p. 855. — *Du même*, Quinidine et phénol, pouvoir rotatoire de la quinidine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. CLXXXII, p. 139 et 163. — *Du même*, Sur la quinidine et son sulfate. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXII, p. 389; t. XXIII, p. 121, et t. XXIX, p. 559. — *Howard*, Iodure d'éthylquinidine. Chem. Soc. of London, t. XXVI, p. 1183. — *Jörgensen*, Iodures complexes de quinidine, iodosulfate d'éthylquinidine, combinaison d'iode et de séléniate de quinidine. Jour. für prat. Chem., 2e série, t. XIV, p. 356 et 364 et t. XV, p. 67. — *Du même*, Iodure iodé de méthylquinidine. Jour. für prak. Chem., t. III, p. 153. — *Kerner*, Solubilité du sulfate de quinidine. Fres. Zeit., t. I, p. 153. — *Leers*, Sur la composition de la quinidine. Jour. de Phar. et de Chim , 3e série, t. XXII, p. 237. — *Liebig*, Quinidine. Idem, t. XI, p. 56. — *Nicholson*, Sur la quinidine. Idem, t. XIII, p. 228. — *Oudemans*, Pouvoir rotatoire de la quinidine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. CLXXXII, p. 48. — *Pasteur*, Note sur la quinidine. Jour. de Pharm. et de Chim., 3e série, t. XXIII, p. 123. — *Skraup*, Oxydation de la quinidine. Monat. Chem., t. II,

p. 587. — *Stahlschmidt*, Méthylquinidine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. XC, p. 221. — *Stenhouse*, Sels de quinidine Idem, t CXXIX, p. 15 et 20. — *De Vry*, Quinidine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. IX, p. 465, et t. XXVII, p 407. — *Winkler*, Quinidine. Jarh. für prak. Chem.. t. VI, p. 65. — *Zorn*, Action de l'acide chlorhydrique sur la quinidine. Bull. de la Soc. Chim., t. XXI, p. 515.

Freudenberger, Quinidine et emploi thérapeutique. Bul. de Thér., t. 100, p. 527. — *Zimmer*, Note sur la quinidine. Idem, t. 43, p. 67, et t. 44, p. 263.

Quinine. — *Alluard* et *de Vry*, Pouvoir rotatoire de la quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XLVI, p. 192. — *Anderson*, Phosphate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXVI, p. 59. — *André*, Sur la quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XXII, p. 128, et t. XXV, p. 598. — *Arnaud* et *Fleury*, Urate de quinine. Idem, 3e série, t. XXXVI, p. 404. — *Arnault*, Sur la préparation du sulfate de quinine. Idem, t. VIII, p. 513. — *Arpp*, Tartrates de quinine. Jour. f. prak. Chem., t. LIII, p. 331. — *Austen*, Méconate de quinine. Jarh., 1873, p. 807. — *Badollier*, Procédé pour extraire la quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XVII, p. 273. — *Barret* et *Wood*, Quinine et quinidine, alcaloïdes du quinquina. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. V, p. 635, et t. XI, p. 631. — *Baup*, Sulfate de quinine. Idem, 1re série, t. VII, p. 402. — *Beckett* et *Wright*, Acétylquinine. Jarh., 1876, p. 813. — *Bertozzi*, Sur l'hydroferrocyanate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XIX, p. 45. — *Biel*, Sur l'essai des quinquinas de Prolius. Idem, 5e série, t. VI, p. 37. — *Binz* et *Muller*, Chlorhydrate de quinine Pharmakol Untersuch, 1874, p. 147 et 160. — *Bödeker*, Perchlorate de quinine. Ann. der Chim. u. Phar., t. LXXI, p. 60 et 65. — *Boille*, Bromhydrate de quinine. Jarh., 1874, p. 868. — *L. Bonaparte*, Valériate de quinine. Jour. de Chim. méd., t. VIII, p. 605; t. IX, p. 330. — *Bonastre*, Sur les alcalis du quinquina. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. X, p. 116. — *Bor*, Sulfate de quinine. Idem, 5e série, t. I, p. 364. — *Boulier*, Dosage du sulfate de quinine. Idem, Ire série, t. XXXVI, p. 34. — *Boutlerow* et *Wischnegradsky*, Sur un alcaloïde dérivé de la quinine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIV, p. 43. — *Boymond*, Équivalents thérapeutiques des sels de quinine. Jour. de Phar., 5e série, t. XV, p. 449. — *Bottger*, Essai du sulfate de quinine. Idem, 3e série, t. XXXII, p 320. — *Brandes*, Action du chlore sur la quinine. Arch. de Phar., t. XIII, p. 65. — *Brandes* et *Leber*, Réaction de la quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXXII, p. 270. — *Brooke*, Cristallisation du sulfate de quinine. Ann. of Philos., by Phillips, t. VI, p. 375. — *Buchner*, Recherches sur la quinine. Rep. f. Phar., t. XII, p. 1. — *Bury*, Essai des quinquinas. Fres. Zeit., t. IV, p. 273. — *Callaud*, Quinine et cinchonine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. VIII, p. 163. — *Calvert*, Extraction de la quinine. Idem, 3e série, t. 11, p. 388. — *Carles*, Dosage du quinquina. Idem, 4e série, t. XII, p. 21 et 81. — *Du même*, Influence des agents physiques sur les alcaloïdes du quinquina. Idem, t. XII, p. 161. — *Cassola*, Obtention du sulfate de quinine sans alcool. Idem, 1re série, t. XV, p. 167. — *Caventou* et *Girard*, Action de la baryte sur la quinine. Bul. de la Soc. chim., t. XXIX, p. 481. — *Caventou* et *Pelletier*, Fabrication du sulfate de quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XXXIV, p. 44. — *Christiensen*, *de Vry* et *Carl Helbig*, Dosage des alcalis du quinquina. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VII, p. 534. — *Clarke*, fabrication de la quinine. Idem, 3e série, t. XXXVIII, p. 469, et t. XL, p. 463. — *Claus* et *Büchler*, Recherches sur les alcaloïdes du quinquina. Bul. de la Soc. chim., t. XXXII, p. 358. — *Claus* et *Kemperdick*, Dérivé éthylé et méthylé de la quinine. Ber., t. XXXVI, p. 528. — *Claus* et *Malmann*, Méthylquinine et éthylquinine. Idem, t. XIV, p. 76, 77, 78, 79. — *Claus* et *Bottler*, Tolylquinine. Idem, t. XIV, p. 80. — *Clermont*, Du chlorhydrate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 15. — *Cotton*, Sulfate de phénolquinine. Bul. de la Soc. chim., t. XXIV, p. 535. — *Dauber*, Perchlorate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, p. 65. — *Demeyer*, Solubilité de la quinine. Jarh., 1863, p. 442. — *Devay*, Valérianate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. VI, p. 382. — *Dobbie* et *Ramsay*, Oxydation de la quinine. Idem, 1re série, t. XXVIII, p. 77. — *Dolfus*, Cyanoferrate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXV, p. 224. — *Drygin*, Hydrochlo-

rate de quinine et d'urée. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 342. — *Du même*, Combinaisons du chlorhydrate de quinine et d'urée. Jour. der russisch. Chem. Gesel., t. XIII, p. 32. — *Duflos*, Solubilité du chloroplatinate de quinine. Berz. Jarh., t. XII, p. 218. — *Du même*, Recherches sur la quinine. Berl. Jahr., t. XXVII, p. 1 et 100. — *Fieber*, Tannate neutre de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VII, p. 399. — *Fluckiger*, Réactions de la quinine. Fres. Zeit., t. XI, p. 318 — *Gerhardt*, Chloroplatinate de quinine. Berz. Jarh., t. XXIII, p. 201. — *Du même*, Action de la potasse sur la quinine. Rev. scient., t. X, p. 186. — *Guillermond*, Essai du sulfate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XVI, p. 17. — *Hahn*, Sulfate neutre de quinine. Jahr., 1859, p. 392. — *Haaxmann*, Préparation du tannate neutre de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXX, p. 358. — *Hanamant*, Hydrates de quinine. Jahr., 1863, p. 442. — *Henry*, Essai du sulfate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XIII, p. 102; t. XVI, p. 80. — *Du même*, Nouveau procédé pour obtenir le sulfate de quinine. Idem, 1re série, t. VII, p. 296. — *Henry* et *Delondre*, Recherches sur les eaux mères cristallisables du sulfate de quinine. Idem, 1re série, t. XVI, p. 114. — *Henry* et *Plisson*, Sur l'histoire de la quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XXV. — *Heisningen* (*Van*), Hydrate de quinine. Phar. Centralb., t. LXXXX. — *Hesse*, Acétylquinine, propionylquinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CCV, p. 231 et 358. — *Du même*, Combinaison de la quinine et de l'essence d'anis. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XLIV, p. 267. — *Du même*, Sur le sulfate de quinine. Idem, t. XLI, p. 92. — *Du même*, Eugénolquinine, apoquinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXXV, p. 329, et t. CCV, p. 323. — *Du même*, Oxalate de quinine. Idem, t. CLXXVI, p. 218. — *Du même*, Alcaloïdes du quinquina. Bul. de la Soc. chim, t. XXIX, p. 82. — *Du même*, Essai du sulfate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXVI, p. 215, 222 et 324. — *Du même*, Homoquinine et hydroquinine. Ber., t. XV, p. 855 et 856. — *Du même*, Sulfate acide de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVI, p. 222, et t. CLXXVI, p. 217. — *Du même*, Sulfocyanate de quinine. Idem, t. CLXXXI, p. 48. — *Du même*, Utilisation du pouvoir rotatoire des alcaloïdes du quinquina pour leur dosage. Idem, t. CLXXXII, p. 128. — *Du même*, Essai de la quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 559. — *Du même*, Sulfate et chlorhydrate de quinine. Idem, 4e série, t. XXXV, p. 266, et t. XXXVI, p. 267. — *Harapath*, Iodoquinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXIV, p. 149. — *Du même*, Sulfate d'iodoquinine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XL, p. 247 et 249. — *Hermann*, Recherches sur la quinine. Berl. Jahr. Phar., t. XXVII, p. 1116.— *Hinterberger*, Chloromercurate de quinine. Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXII, p. 201. — *Hjortdahl*, Séléniate et sulfate de quinine. Jahr. 1879, p. 794. — *Hlasiwetz*, Sulfate de phloroglucinequinine. Jour. prak. Chem., t. XCVII, p. 154. — *Hoddart*, Essai du sulfate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. IV, p. 50. — *Hoogewerff* et *von Dorp*, Oxydation de la quinine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIII, p. 90. — *How*, Sulfite de quinine, Jahr., 1855, p. 571. — *Howard*, Éthylquinine et son iodure. Chim. Soc. of London, t. XXVI, p. 1180 et 1183. — *Huguet*, Note sur le titrage des quinquinas. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 480. — *Jaffé*, Chlorhydrate de quinine et d'urée. Idem, t. I, p. 153. — *Jobs*, Quinquina de Java. Idem, 4e série, t. XXI, p. 245. — *Du même*, Tannate de quinine. Jahr. 1878, p. 877. — *Jörgensen*, Iodure de quinine et composés iodés du sulfate de quinine. Jour. für prak. Chem., t. XIV, p. 230 et 261, et t. XV, p. 65, 76 et 79. — *Jungfleisch*, Essai et analyse du sulfate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 5. — *Kerner*, Essai du sulfate de quinine. Fres. Zeit., t. I, p. 159 et t. XX, p. 150. — *Landerer*, Sur la phosphorescence du sulfate du quinine Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXXIV, p. 159. — *Langlois*, Periodate de quinine et carbonate. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXXIV, p. 274, et t. XLI, p. 89. — *Latour*, Bromhydrate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XII, p. 91. — *Liebig*, Quinine, Ann. der Chem. u. Phar, t. XXVI, p. 49. — *Maisch*, Précipitation de la quinine par l'iodure de potassium. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XV, p. 381.— *Mandelin*, Citrate de quinine. Idem, t. XXX, p. 529.— *Mazzara*, Nouveau composé de quinine et de chloral. Idem, 5e série, t. IX, p. 434, et t. X, p. 41. —

Mendarduyne, Pseudoquinine. Idem, 3e série, t. XIV, p. 343. — *Meyer*, Sur le dosage des alcaloïdes du quinquina. Idem, 5e série, t VII, p. 243. — *Nicklès*, Essai du sulfate de quinine. Idem, 3e série, t. XXXII, p. 400. — *Oudemans*, Pouvoir rotatoire des alcaloïdes du quinquina. Idem, 5e série, t. IX, p. 338. — *Du même*, Hydrate de quinine. Idem, t. XIX, p. 332.— *Du même*, Combinaisons de quinine et de carbures. solubilité de la quinine, tartrate de quinine. Jahr, 1874, p. 867 et 886. — *Palm*, Caractères distinctifs de la quinine et de la cinchonine. Jour. de Phar et de Chim., 3e série, t. XLV, p. 459. — *Pelletier*, Action du chlore sur la quinine, cristallisation de la quinine. Idem, 1re série, t. XI, p. 249.— *Pelletier* et *Caventou*, Lettre à l'Académie sur la sulfate de quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XXXIV, p. 331. — *Pettenkofer*, Solubilité de la quinine. Jahr, 1858, p. 363. — *Pfaff*, Quinine. Jour. f. Chem. u. Phys., V. Schweigger, t. X, p. 365. — *Prollius*, Dosage des alcaloïdes du quinquina. Jour. de Phar. et de Chim.. 5e série, t. IV, p. 572. — *Purdie*, Dinitroquinine. Soc. Chem. of London, t. XXXIX, p. 470. — *Rabourdin*, Extraction de la quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXIX, p. 408. — *Regnauld*, Tannate de quinine, propriétés physiques de la quinine. Idem, 4e série, t. XIX, p. 5, et t. XXI, p. 8. — *Reynoso*, Action de l'eau à 250° sur la quinine. Jahr., 1852, p. 321. — *Robiquet*, Note sur le sulfate de quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XVIII, p. 3. — *Runge*, Produits de décomposition de la quinine. Ann. de Poggend., t. XXXI, p. 6. — *Sachtleben*, Valérianate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXCIII, p. 100. — *Schacht*, Dosage de la quinine dans les quinquinas calaisaya. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XLVI, p. 41.— *Schafer*, Essai et analyse du sulfate de quinine. Idem, 5e série, t. XV, p. 427. — *Schmidt*, Valérianate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXCIII, p. 100. —*Schutzenberger*, Benzoylquinine. Idem, t. CVIII, p. 352. — *Schwarzenbach*, Diacétate de quinine. Jahr., 1859, p. 393. — *Scharzer*, Réactions du sulfate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. 111, p. 475. — *Seguin*, Lettre sur l'analyse des quinquinas. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XVI, p. 221. — *Sestini*, Solubilité de la quinine. Fres. Zeit., t. VI, p. 360.— *Skraup*, Acétate de quinine, diéthylquinine. Monat. für Chem., t. II, p. 611 et 620. — *Du même*, Constitution de la quinine. Bul. de la Soc. chim., t. XL, p. 502. — *Du même*, Sur la quinine. Idem, t. XXXVII, p. 231 et 234. — *Du même*, Sur les produits d'oxydation des alcaloïdes du quinquina. Idem, t. XXXIII, p. 89, et t. XXXIV, p. 180 et 181. —*Stalmann*, Isovalérianate de quinine. Ann. der Chim. u. Phar., t. CXLVII, p. 132. — *Stenhouse*, Notice chimique sur la quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLI, p. 191. — *Stokes*, Fluorescence des sels de quinine. Jahr., 1869, p. 171. — *Stolze*, Recherches sur la quinine. Jour. f. Chem. u. Phar., V. Schweigger, t. XLIII, p. 457.—*Strating*, Recherches sur la quinine, Scheikund verhandt, Groningue, 1822. — *Strecker*, Quinine. Comp. rend., t. XXIX, p. 58. — *Du même*, Dérivés alcooliques de la quinine. Idem, t. XXIX, p. 52. — *Du même*, Azotate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXI, p. 159. — *Strecker* et *Socoloff*, Recherches sur la constitution de la quinine. Ann. de Chim. et de Phys., t. XLII, p. 369. — *Thomsom*, Iodure de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. VIII, p. 275. — *Tichborne*, Chlorate de quinine. Zeit. f. Chem., 1866, p. 665. — *Vogel*, Réactif du sulfate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XVII, p. 478, et t. XXIV, p. 237. — *Du même*, Réactions de la quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p 221, et t. LXXXVI, p. 122. — *Voreton*, Sur la préparation de la quinine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XVII, p. 439. — *De Vry*, Recherches sur les alcaloïdes du quinquina, dosage des alcaloïdes du quinquina. Jour. de Phar. et de Chim , 3e série, t. XXXI, p. 183, 4e série, t. V, p. 120; t. XIV, p. 342; t. XIX, p. 375; t. XXX, p. 391; et 5e série, t. V, p. 500; t. VI, p. 36; t. IX, p. 454, et t. XV, p. 360. — *Veidel* et *Schmidt*, Dérivé de la quinine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIV, p. 182. — *Wertheim*, Cyanoplatinate de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 210. — *Du même*, Action de la potasse sur la quinine. Jahr., 1849, p. 370. — *Wethcrill*, Sulfite et hyposulfite de quinine. Ann. der Chem. u. Phar., t LXVI, p. 150. — *Will*, Combinaison du sulfate de quinine et du protoxyde de fer. Idem, t. VIII, p. 163. — *Winckler*, Préparation du chlorhydrate de quinine. Jour. de Phar. et de Chim ,

2e série, t. XVI, p. 706, et t. XXI. — *Zeller*, Essai de la quinine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 266. — *Zorn*, Hydrochlorapoquinine. Jour. f. Prak. Chem., 2e série, t. VIII, p. 284.

Albertoni et *Ciotto*, Des voies d'élimination de la quinine. Bul. de Thér., t. 90, p. 383. — *Ancelon*, Administration du sulfate de quinine contre la fièvre intermittente. Idem, t. 70, p. 187. — *Antonescu*, Du salicylate de quinine. Idem, t. 93, p. 561. — *Aran*, Rhumatisme articulaire aigu guéri par le sulfate de quinine. Idem, t. 40, p. 179. — *Du même*, Chorée de cause rhumatismale traitée avec succès par le sulfate de quinine. Idem, t. 43, p. 130. — *J. Arnauld*, Du traitement des fièvres d'Algérie par les injections sous-cutanées de quinine. Idem, t. 72, p. 14, 58, 97. — *J. Augé*, Sulfate de quinine dans le traitement des fièvres intermittentes. Idem, t. 100, p. 347. — *Bachènes*, Du traitement de la coqueluche au moyen d'insufflations de quinine. Idem, t. 111, p. 130. — *Badir*, Traitement de l'ophtalmie granuleuse par le sulfate de quinine appliqué localement. Idem, t. 83, p. 137. — *Baudelocque*, Rhumatisme articulaire aigu avec endocardite, guéri par le sulfate de quinine chez les enfants. Union méd., fév. 1847. — *Beau*, Nouveaux faits à l'appui du sulfate de quinine à haute dose dans la fièvre puerpérale. Bul. de Thér., t. 51, p. 283. — *Berandi*, Observations sur l'usage du citrate de quinine dans la fièvre intermittente. Idem. t. XV, p. 277. — *Bertholle*, Albuminurie aiguë traitée par le sulfate de quinine. Idem, t. 73, p. 286. — *Binz*, Traitement de la septicémie. Idem, t. 81, p. 428. — *Du même*, Emploi du tannate de quinine dans la coqueluche. Idem, t. 102, p. 44. — *Bishop*, Sulfate de quinine à haute dose dans le tétanos traumatique. Idem, t. 37, p. 429. — *Billeti*, Accidents d'angine de poitrine guéris par l'emploi du sulfate de quinine. Idem, t. 42, p. 80. — *Bleynie*, Note sur le traitement de l'érysipèle par le sulfate de quinine. Idem, t. 99, p. 287. — *Bonnet*, Paralysie intermittente guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 78, p. 39. — *Borelli*, Guérison par le sulfate de quinine à haute dose d'accidents intermittents simulant l'infection purulente. Idem, t. 46, p. 279. — *Bosia*, De l'emploi de l'iodure double de fer et de quinine. Idem, t. 57, p. 449. — *Bouillaud*, Emploi du sulfate de quinine par la méthode endermique. Idem, t. 6, p. 292. — *Bouvier*, Propriétés thérapeutiques du tannate de quinine. Idem, t. 42, p. 187. — *Bouyer*, De l'influence des injections hypodermiques du sulfate de quinine dans un cas de fièvre simulant une fièvre hectique. Idem, t. 71, p. 122. — *G. Bracci*, Bons effets du traitement des affections charbonneuses par les injections sous-cutanées de sulfophénate de quinine. Idem, t. 100, p. 144. — *Bricheteau*, Névralgie sus-orbitaire intermittente guérie par les injections hypodermiques de quinine. Idem, t. 70, p. 187. — *Briquet*, Essai d'un nouveau traitement du rhumatisme articulaire aigu consistant dans l'emploi du sulfate de quinine à haute dose. Idem, t. 23, p. 328. — *Du même*, Réflexions théoriques et pratiques sur le mode d'action des sels de quinine. Idem, t. 83, p. 289 et 337. — *Bruchon*, Urétralgie intermittente guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 53, p. 239. — *Brunn*, Rétention d'urine provoquée par de hautes doses de sulfate de quinine. Idem, t. 53, p. 272. — *Burdel*, De l'action du sulfate de quinine sur l'utérus. Idem, t. 87, p. 479. — *Cabanellas*, Fièvre puerpérale traitée par le sulfate de quinine. Idem, t. 62, p. 421. — *Cabaret*, Névralgie iléoscrotale traitée avec succès par l'emploi du sulfate de quinine. Idem, t. 41, p. 271. — *Cachère*, Hématurie produite par l'usage interne du sulfate de quinine. Idem, t. 80, p. 424. — *Cairoli*, Emploi dans les fièvres intermittentes de l'hydroferrocyanate de quinine. Idem, t. 4, p. 91. — *L. Cartier*, Emploi de la quinine avec les sédatifs nerveux. Arch. of Med. New-York, vol. IV, n° 2, p. 191, 1881. — *V. Chironne*, Mécanisme de l'action de la quinine sur la circulation. Bul de Thér., t. 89, p. 141. — *Du même*, Etudes expérimentales sur la quinine. Rev. Chim. de Bolog., 1876, p. 202 et 225. — *Chomel*, Du traitement des fièvres intermittentes par la quinine. Idem, t. 11, p. 66. — *Chocran*, Emploi du sulfate de quinine pour réveiller les contractions utérines pendant l'accouchement. Idem, t. 62, p. 180. — *Colin*, De la valeur du sulfate de quinine comme préventif des récidives. Idem, t. 78, p. 49. — *Du même*, Étude sur les sels de quinine. Idem, t. 83, p. 5 et 49. — *A. Curci*, Action de la quinine sur les nerfs du mouvement et de la sensibilité et sur les

troubles fonctionnels des nerfs vaso-moteurs. Lo Sperimentale, juillet 1877, p. 23. — *Daga*, Intoxication palustre, guérison par la quinine. Bul. de Thér., t. 85, p. 454. — *Dardenne*, Du traitement des fièvres intermittentes par la bromhydrate de quinine. Idem, t. 92, p. 566. — *Debout*, Des accidents fébriles à forme intermittente qui succèdent au cathéthérisme de l'urèthre, traitement par le sulfate de quinine. Idem, t. 47, p. 274. — *Du même*, De l'emploi des sels quiniques à une certaine période du rhumatisme articulaire aigu. Idem, t. 63, p. 193. — *Debout de Savignac*, Modes d'administration du sulfate de quinine. Idem, t. 80, p. 289. — *Delvaux*, Action anthelminthique du sulfate de quinine. Idem, t. 49, p. 380. — *Devay*, Valérianate de quinine dans les fièvres et les névralgies. Idem, t. 27, p. 413. — *Dubebat*, Bons effets du sulfate de quinine dans quelques cas d'hystérie périodiques. Idem. t. 10, p. 100. — *Duquesnel*, De l'administration du sulfate de quinine. Idem, t. 82, p. 365. — *F. Dussit*, Du sulfate de quinine en frictions sous les aisselles dans les fièvres intermittentes des enfants. Idem, t. 16, p. 273. — *Eulenburg*, De l'action du sulfate de quinine sur le système nerveux. Idem, t. 72, p. 283. — *Fantonnetti*, De l'emploi du sulfate de quinine dans l'arthritis et les douleurs rhumatismales. Gaz. méd. de Paris, octobre 1846. — *Favier*, Sur l'action physiologique du sulfate de quinine. Thèse, Montpellier. — *Fenoglio*, Nécessité de remplacer le sulfate par le citrate ou valérianate de quinine dans certains cas de fièvre intermittente. Idem, t. 42, p. 327. — *Ferrand*, Diarrhée chronique de neuf mois guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 77, p. 20. — *Ferré* et *A. Demars*. Du traitement du vertige de Menière par le sulfate de quinine. Idem, t. 102, p. 133. — *Forget*, De l'efficacité de l'extrait de quinquina comparé au sulfate de quinine dans le traitement de l'anasarque. Idem, t. 36, p. 151. — *Fortin*, Étude sur le sulfate de quinine. Idem, t. 84, p. 420. — *Garraway* et *Hemming*, Effets toxiques produits par la quinine. Idem, t. 80, p. 423. — *Gauchet*, Sur le traitement de la migraine par le sulfate de quinine associé à la digitale. Idem, t. 79, p. 370. — *Gélineau*, Accidents graves produits par une faible dose de sulfate de quinine. Idem, t. 63, p. 234. — *Gery*, Observation d'hystérie traitée et guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 24, p. 205. — *Goddart Rogers*, Injections hypodermiques de sulfate de quinine dans la fièvre. Idem, t. 82, p. 476. — *Gondas*, Traitement des fièvres intermittentes par les injections sous-cutanées de sulfate de quinine. Idem, t. 63, p. 374. — *Gorden*, De l'emploi du sulfate de quinine dans certaines formes de pneumonie. Idem, t. 51, p. 236. — *Groefe*, Amaurose causée par le sulfate de quinine. Idem, t. 55, p. 141. — *Gros*, Observation de pneumonie intermittente traitée par le sulfate de quinine. Idem, t. 51, p. 127. — *Gubla*, Du bromhydrate de quinine. Idem, t. 89, p. 281. — *Du même*, De l'action thérapeutique du bromhydrate de quinine. Idem, t. 89, p. 563. — *Guillevin*, Cure radicale de la fièvre typhoïde par le sulfate de quinine. Idem, t. 102, p. 510. — *Guyot*, Fièvre ortiée guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 83, p. 319. — *Du même*, Diarrhée catarrhale guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 94, p. 133. — *Hallopeau*, Du traitement de la fièvre typhoïde par le sulfate de quinine, le calomel et le salicylate de soude. Idem, t. 101, p. 34. — *Hamburger*, Anasarque scarlatineuse traitée par la quinine. Idem, t. 61, p. 183. — *Hayler*, Trente grammes sulfate de quinine administrés par erreur. Idem, t. 68, p. 88. — *Haynes Walton*, Tétanos traité par le sulfate de quinine à haute dose. Idem, t. 76, p. 136. — *Henrotay*, Lumbago intermittent guéri par le sulfate de quinine. Ann. de la Soc. méd. d'Anvers, mai 1844. — *A.-B. Hielt*, Traitement du coup de soleil par les injections sous-cutanées de quinine. The practionner, march, 1876, p. 196. — *Herbillon*, Des injections sous-cutanées de chlorhydrate de quinine. Bul. de Thér., t. 91, p. 379. — *Hervez de Chegoin*, Névralgie cervicobrachiale traitée par le sulfate de quinine. Idem, t. 32, p. 136. *Herpin*, Fièvres intermittentes chez les enfants du premier âge, traitement par le sulfate de quinine en lavements. Idem, t. 49, p. 390. — *Hervieux*, Cas de sialorrhée pharyngienne à forme intermittente guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 50, p. 442. — *Hoggsbons*, Effets du sulfate de quinine à haute dose dans le traitement de la névralgie. Idem, t. 39, p. 524. — *Hunter*, Sur le traitement de la fièvre intermittente par le sulfate de quinine. Idem, t. 90, p. 431. — *Jousset*, Injections directes de chlorhydrate de quinine dans la trachée. Idem, t. 87, p. 143. — *Karamitsas*, Hématurie provoquée par la quinine. Idem, t. 97, p. 53,

108 et 149. — *Lanouille*, Observation de hoquet intermittent guéri par le sulfate de quinine. Idem, t. 67, p. 473. — *Lecointe*, Observation de fièvre intermittente à forme péripneumonique traitée avec succès par le sulfate de quinine. Idem, t. 51, p. 315. — *Lecomte*, Traitement de la fièvre puerpérale par le sulfate de quinine. Idem, t. 40, p. 377. — *Legroux*, Emploi du sulfate de quinine contre certains accidents intermittents liés à l'état puerpéral. Idem, t. 50, p. 479. — *Lepidi-Chiotti*, Sur l'absorption et l'élimination de la quinine. La Senola Med. napolit., juillet et août, 1879. — *Leudet*, Du sulfate de quinine à haute dose comme traitement prophylactique de la fièvre puerpérale. Idem, t. 33, p. 329. — *Limayrac*, Névralgie intermittente guérie par le sulfate de quinine, Idem, t. II, p. 57. — *Lugeol*, Action du sulfate de quinine sur l'ouïe. Idem, t. 22, p. 181. — *La Camera*, Expériences chimiques sur l'antimoniate de quinine. Idem, t. 46, p. 426. — *Mac Auliffe*, Injections éthérées de bromhydrate de quinine. Idem, t. 100, p. 91. — *Manuel Iglesias y Diaz*, Valeur thérapeutique de la quinine et de ses sels dans les pyrexies. El Siglio Med., avril 1878. — *Maronne*, Iodure de potassium et sulfate de quinine. Idem, t. 64, p. 136. — *Marratte*, Traitement des fébri-névralgies de l'isthme du gosier par le sulfate de quinine. Idem, t. 87, p. 97. — *Massart*, Fièvre intermittente anormale et sulfate de quinine. Idem, t. 97, p. 373. — *Mazade*, Recherches sur l'emploi du sulfate de quinine dans le traitement de la fièvre typhoïde. Idem, t. 66, p. 193. — *Max Simon*, Asthme intermittent guéri par le sulfate de quinine. Jour. des Conn. méd. et chir., juin 1842. — *Maxwell*, Emploi du sulfate de quinine à haute dose comme moyen d'arrêter les attaques d'épilepsie. Idem, t. 42, p. 182. — *Meadre-Dassit*, De l'influence du sulfate de quinine sur la sécrétion urinaire. Idem, t. XV, p. 248. — *Meirien*, Sur l'association du sulfate de quinine dans le traitement des fièvres des marais. Idem, t. 23, p. 209. — *Mesnet*, Aliénation mentale avec chorée dans un cas de rhumatisme articulaire, guérison par le sulfate de quinine à haute dose. Idem, t. 50, p. 520. — *Mialhe*, Quelques réflexions sur le sulfate de quinine. Idem, t. 23, p. 441. — *Du même*, Remarques sur l'administration de la quinine. — *Du même*, Sur la valeur thérapeutique relative des sels de quinine. Idem, t. 82, p. 184. — *Miraschi*, De la quinine dans le traitement de la coqueluche. Idem, t. 112, p. 219. — *Monteverdi*, Action de la quinine sur l'utérus. Idem, t. 82, p. 380. — *Moore*, Traitement des fièvres d'accès par les injections sous-cutanées de sulfate de quinine. Idem, t. 66, p. 328. — *Mosler*, Traitement du typhus par l'eau froide et la quinine. Idem, t. 75, p. 231. — *Mourlon*, Conjonctivite granuleuse avec kératite ulcéreuse guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 61, p. 39. — *Mojon*, Emploi avantageux du sulfate de quinine dans le traitement d'une fièvre rhumatismale grave. Idem, t. XIX, p. 324. — *Nonat*, Strabisme intermittent guéri par le sulfate de quinine. Idem, t. 40, p. 141. — *Nunn*, Bons effets de l'emploi local d'une solution de quinine dans le traitement de l'irritation chronique de la vessie. Idem, t. 94, p. 525. — *Nusbaunn*, Danger des injections hypodermiques de quinine. Idem, t. 72, p. 377. — *O. Devaine*, Tétanos à la suite d'injections hypodermiques de quinine. Idem, t. 84, p. 379. — *Oppolzer*, Traitement de la migraine par la quinine. Idem, t. 52, p. 382 — *Pavesi*, Santonate de quinine. Idem, t. 53, p. 54. — *Pécholier*, De la quinine dans la fièvre typhoïde. Idem, t. 109, p. 479. — *Perriche-Sacci*, Action du sulfate de quinine sur l'utérus et la température. Rev. Clin. di Bolog., 1875, p. 269. — *Pfeufer*, Traitement des fièvres intermittentes par l'administration d'une seule dose de sulfate de quinine. Bul. de Thér., t. 40, p. 43. — *Piédagnel*, Du traitement et de la prophylaxie de la fièvre puerpérale par la quinine et le fer. Idem, t. 52, p. 86. — *Piorry*. Bons effets de la quinine contre la migraine, Idem, t. 57, p. 91. — *Plettinck*, Fièvre intermittente, pernicieuse, guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 35, p. 428. — *Poma*, Tétanos traumatique guéri par la quinine. Idem, t. 73, p. 184. — *Prengueber*, Injections hypodermiques de sulfotartrate de quinine. Idem, t. 94, p. 142. — *Puls*, De l'emploi du sulfate de quinine dans le croup. Idem, t 36, p. 253. — *Raciborski*, Pleuro-pneumonie rémittente traitée par le sulfate de quinine. Idem, t. 40, p. 425. — *Rapmund*, De l'usage de la quinine dans les maladies des enfants, particulièrement dans les actions fébriles et la coqueluche. Idem, t. 86, p. 531. — *Reveillé-Parise*, De l'emploi du sulfate de quinine dans les fièvres de type irrégulier. Idem, t. 32, p. 161. — *Rilliet* et *Barthez*, Note

sur le traitement de la fièvre typhoïde des enfants par le sulfate de quinine. Idem, t. 21, p. 26. — *Ripoll*, Infection purulente guérie par le sulfate de quinine. Idem, t. 77, p. 132. — *Rarioli*, Deux cas très graves de pannus vasculaire de la choroïde guéri par l'emploi du sulfate de quinine. Ann. di Ottalm., ann. IV, fasc. 4, 1875, p. 469. — *Sandras*, Efficacité du sulfate de quinine contre certaines hémorrhagies intermittentes. Bul. de Thér., t. 7, p. 46. — *Sauné*, Heureux effets du sulfate de quinine dans l'éclampsie des enfants. Idem, t. 71, p. 77. — *Schwabach*, Des désordres persistants de l'ouïe consécutifs à l'usage de la quinine. Idem, t. 109, p. 94. — *Segalas*, Des prétendus accidents produits par l'administration du sulfate de quinine contre l'intermittence dans les affections des voies urinaires. Idem, t. 51, p. 325. — *Serres*, Observation de dysurie et de rétention d'urine guéries par le sulfate de quinine. Idem, t. 53, p. 379. — *M. Solon*, Délire nerveux cédant à l'usage du sulfate de quinine. Idem, t. 37, p. 556. — *Simon*, Hémoptysie produite par le sulfate de quinine. Idem, t. 60, p. 140. — *Smith*, Dangers de fortes doses de quinine. Idem, t. 110, p. 383. — *Speckhaum*, Éclampsie puerpérale traitée avec succès par le sulfate de quinine. Idem, t. 35, p. 516. — *Taufflier*, Efficacité du sulfate de quinine dans le traitement de la suette militaire épidémique. Idem, t. 35, p. 447. — *Thirial*, Guérison d'un cas de sclérodermie par la quinine. Idem, t. 69, p. 138. — *Thornton*, De la quinine dans le traitement de la coqueluche. Idem, t. III, p. 528. — *Tilt*, Emploi du sulfate de quinine dans la dysménorrhée. Idem, t. 40, p. 375. — *Turchetti*, Du sulfate de quinine et de l'aconit dans l'infection purulente. Idem, t. 53, p. 379 — *Tweedy*, Du sulfate de quinine en applications locales contre la conjonctivite diphtérique. Idem, t. 104, p. 144. — *Ughetti*, Cas d'intoxication par la quinine. Lo Sperimentale, décembre 1877, p. 624. — *A. Vée*, Sur la préparation des solutions de sulfate de quinine destinées aux injections sous-cutanées. Bul. de Thér., t. 69, p. 177. — *Vepan*, De la quinine comme cause du purpura. Idem, t. 72. — *Vidal*, Hoquet rebelle accompagné d'accidents graves guéri par l'emploi du sulfate de quinine. Idem, t. 63, p. 326. — *Vogt*, Méthode antipyrétique. Idem, t. 58, p. 433. — *Wickham*, Traitement par le sulfate de quinine de l'urticaire compliquée de douleurs articulaires. Idem, t. 40, p. 44. — *Willems*, Bons effets du sulfate de quinine dans le traitement du croup. Ann. de la Soc. de Méd. de Gand, 1840.

QUINOLÉINE. — *Bedail* et *Fischer*, Dérivés de la quinoléine. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 2570. — *Bœttinger*, Formation de la quinoléine. Idem, 1880, p. 2165. — *Bourcart*, Purification de la quinoléine. Mon. scient., 1883, p. 490. — *Bromeis*, Quinoléine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LII, p. 130. — *Claus* et *Istel*, Periodure de quinoléine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 820. — *Dafirt*, Réactions de la quinoléine. Monat. Chem., t. IV, p. 496. — *O. Fischer*, Action de l'acide sulfurique sur la quinoléine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 1979. — *Friese*, Sels de quinoléine. Idem, 1881, p 2805. — *Gerhardt*, Quinoléine. Rev. scient., t. X, p. 186. — *Grœbe* et *Caro*, Formation de la quinoléine. Deut Chem. u. Phar., 1880, p. 99. — *Greville-Williams*, Quinoléine. Trans. Roy. Soc. of Edinburg, t. XXI, part II. — *Grimaux*, Perbromures de quinoléine. Bul. de la Soc. Chim., t. XXXVIII, p. 127. — *Hofmann*, Quinoléine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XLVIII, p. 37. — *Hoogewerff* et *Van Dorpp*, Quinoléine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 348. — *Hock*, Combinaisons de la quinoléine avec les phénols. Deut. Chem. Gesel., 1883, p. 885. — *Kœrner*, Action de l'iodure de méthyle sur la quinoléine. Idem, 1882, p. 528. — *Kœnigs*, Formation de la quinoléine. Idem, 1880, p. 911. — *Kretsky*, Formation. Idem, 1879, p. 1673. — *La Coste*, Dérivés de la quinoléine. Idem, 1881, p. 915, 1882, p. 186 et 557. — *Laurent*, Quinoléine. Ann. de Chim. et de Phys., 3[e] série, t. XIX, p. 367. — *Oescher de Coninck*, Sur la quinoléine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 208. — *Pictet*, Action de l'iodure d'allyle sur la quinoléine. Idem, t. XXXIX, p. 537. — *Rhoussopoulos*, Combinaison de la quinoléine avec les éthers alcooliques. Deut. Chem. Gesel., 1883, p. 202, 879, 882, 2004, 2006. — *Rhugheimer*, Sur la quinoléine. Idem, 1884, p. 736. — *Runge*, Quinoléine. Poggend. Ann., t. XXXI, p. 68. — *Skraup*, Préparation de la quinoléine. Monat. f. Chem., t. II, p. 139. — *Traub*, Combinaison de la quinoléine avec l'anhydride phtalique. Deut. Chem. Gesel., 1883, p. 293. — *Wischnegradsky*, Quinoléine. Bul. de la Soc. chim.,

t. XXX, p. 27. — *Weidel*, Métoxyquinoléine. Monat. f. Chem., t. II, p. 575. — *Wurtz*, Oxethyloxyquinoléine. Bul. de la Soc. chim., t. XL, p. 342.

Mook, Du traitement de la diphtérie par la quinoléine. Bul. de Thér., t. 105, p. 239.

RATANHINE. — *F.-W. Gintl*, De la ratanhine. Bul. de la Soc. chim., 1869, t. XII, p. 327, et 1870, p. 548. — *Kreitmair*, Ratanhine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXXVI, p. 69. — *Peckolt*, Ratanhine. Jarh., 1869, p. 773. — *Ruge*, Ratanhine. Idem, 1862, p. 473.

RHŒDINE. — *Hesse*, Sur la Rhœdine. Bul. de la Soc. chim., 1867, t. VII, p. 454, et 1869, t. XII, p. 418.

RHŒAGINE. — *Hesse*, Sur la rhœagine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. IV, p. 80, et t. X, p. 394.

RICINE. — *Petit*, Thèse sur le ricin et son principe actif. Paris, 1860. — *Tuson*, Alcaloïde du ricin. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XLVI, p. 72. — *Werner*, Ricine. Jarh., 1870, p. 877.

RICINOLAMIDE. — *Bouis*, Ricinolamide. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XLIV.

ROTOINE. — *Langgaard*. Jarh., 1881, p. 1023.

RUBIDINE. — *Thénius*, Sur la rubidine. Rép. de Chim. appl., 1862, p. 184.

SABADILLINE et SABATRINE. — *Couerbe*, De la sabatrine et de la sabadilline. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. LII, p. 352. — *Hesse*, Alcaloïdes de la graine de cévadille. Bul. de la Soc. chim., t. XXXII, p. 48. — *Luff* et *Wright*, Alcaloïdes du Veratrum sabadilla. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIX, p. 282. — *Merck*, *Schmidt* et *Koppen*, Sels de sabadilline. Ann. der Chem. u. Phar., t. XCV, p. 200, et t. CLXXXV, p. 224. — *Weigelin*, Sabadilline et sabatrine. Neu Jahr. f. Phar., t. XXXVII, p. 94.

SALAMANDRINE. — *Zalesky*, Sur la salamandrine. Bul. de la Soc. chim., 1866, t. VI, p. 344.

SAPHORINE. — *Moritz*, *Kalteyer* et *Neil*, Sur le Saphora speciosa. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XV, p. 282. — *Wood*, Saphorine. Jahr, 1878, p. 913.

SARCINE. — *Fischer*, Sur la sarcine E. Fischer. Deut. Chem. Gesel., 1884, p. 328 et 333. — *Gorup-Besanez*, Sarcine. Neues Rep. Phar., t. XXIII, p. 135. — *Kayser*, Sarcine. Deut. Chem. Gesel., 1881, p. 2308. — *Kossel*, Sur la sarcine. Zeit. f. Phys. Chem., t. V, p. 152 et 267, t. VI, p. 422, et t. VII, p. 57. — *Krause* et *Salomon*, De la Sarcine. Deut. Chem. Gesel., 1879, p. 95. — *Piccara*, Idem, 1874, p. 1714. — *Salomon*, Recherches sur la sarcine. Zeit. Phys. Chem., t. II, p. 65. — *Scherer*, Sarcine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 328, et t. CVII, p. 314. — *Schulze*, Recherches de la sarcine. Land. W. Versuchs, t. XXVIII, p. 111. — *Schutzenberger*, Sarcine. Bul. de la Soc. chim., t. XXI, p. 204. — *Strecker*, Sarcine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. LV, p. 338 et 345. — *Weidel*, Propriétés de la sarcine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLVIII, p. 365.

SARCOSINE. — *Bauman*, Sarcosine. Deut. Chem. Gesel., 1874, p. 1152. — *Bulignisky*. Sels de sarcosine. Bul. de la Soc. chim., 1868, t. X, p. 312. — *Liebig*, Sarcosine. Ann. de Chim. et de Phys., 3e série, t. XXIII, p. 157. — *Rosengarten* et *Strecker*, Sarcosine. Bul. de la Soc. chim., 1871, t. XV, p. 66. — *Salkowski*, Transformation de la sarcosine dans l'organisme. Deut. Chem. Gesel., 1880, p. 779. — *Schiffer*, Idem, 1881, p. 2596. — *Schultzen*, Sur la sarcine. Bul. de la Soc. chim., 1871, t. XV, p. 66. — *Traube*, Sels de sarcosine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 2110. — *Volhardt*, Sarcosine. Bul. de la Soc. chim., 1864, t. I, p. 48.

SARRACÉNINE. — *Stanislas Martin*, Sur la sarracénine. Bul. de la Soc. chim., 1867, t. VII, p. 358.

SCILLAÏNE. — *Jarmestedt*, Sur la scillaïne. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 255.

SCOPOLÉINE. — *Langgard*, Scopoléine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. III, p. 338. — *Pierd'houy*, Sur la scopoléine. Idem, t. XIII, p. 472. — *E. Schmid* et *Henschke*, Sur les alcaloïdes de la racine du Scopelia japonica. Idem, t. XVII, p. 515. — *Des mêmes*, Sur les alcaloïdes du Scopelia Hlardnackiasia. Idem, t. XVIII, p. 413.

SINAPINE. — *Babo*, Sur la sinapine. Jour. de Phar. et de Chim., 3ᵉ série, t. XXIII, p. 394. — *Hirschbrunn*, Sinapine. Ann. de Chim. et de Phys., 3ᵉ série, t. XXXVIII, p. 108. — *Will* et *Laubenheimer*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CIC, p. 162.

SINCALINE. — *Babo* et *Hirschbrunn*. Ann. der Chem. u. Phar., nouv. série, t. VII, p. 1. — *Claus* et *C. Keese*, Sur la sincaline. Bul. de la Soc. chim., t. IX, p. 242.

SIPIRINE. — *Maclagan*, Alcaloïdes de l'écorce du Nectandra Rodici. Ann. der Chem. u. Phar., t. XLVIII, p. 106.

SOLANINE. — *O. Bach*, Solanine et solanidine. Jour. de Phar. et de Chim., 4ᵉ série, t. XIX, p. 486. — *Delffs*, Sur la solanine. Rép. de Chim. pur., 1860, t. II, p. 102. — *Desfosses*, Découverte de la solanine dans les baies du Solanum nigrum. Jour. de Phar. et de Chim., 1ʳᵉ série, t. VI, p. 374, et t. VII, p. 414. — *Geneuil*, Étude sur la solanine. Idem, 5ᵉ série, t. XIV, p. 516. — *Gmelin*, Sur la constitution de la solanine. Idem, 3ᵉ série, t. XXXVI, p. 68. — *Haaf*, Solanine de la pomme de terre. Idem, 4ᵉ série, t. 1, p. 396. — *Hilger*. Solanine. Idem, 4ᵉ série, t. XXX, p. 537. — *Du même*, Sur la solanine et ses dérivés. Bul. de la Soc. chim., t. XXXII, p. 351. — *Kind* et *Zwenger*, Sur la solanine et ses produits de dédoublement. Ann. de Chim. et de Phys., 3ᵉ série, t. LXIII, p. 377. — *Kletzinsky*, Sur la solanine. Bul. de la Soc. chim., 1867, t. VII, p. 452. — *Otto*, Sur la solanine. Ann. der Chem. u. Phar., t. VII, p. 150, et t. XXVI, p. 232. — *Payen* et *Chevalier*, Recherches sur la solanine. Jour. de Chem. méd., t. I, p. 517.

Beuling, Sur la solanine, Jour. de Phar. et de Chim., 2ᵉ série, t. XXV, p. 653. — *Caylus*, Action thérapeutique de la solanine. Bul. de Thér., t. 56, p. 108, et t. 61, p. 554. — *Geneuil*, Sur la solanine. Idem, t. III, p. 263, et t. 112, p. 465. — *Gaignard*, Étude physiologique et thérapeutique de la solanine. Idem, t. 113, p. 12.

SPARTÉINE. — *Bernheimer*, Recherches sur la spartéine. Bul. de la Soc. chim., t. XLIII, p. 143. — *Granval* et *Walser*, Sur la spartéine. Jour. de Phar. et de Chim., 5ᵉ série, t. XIV, p. 65. — *Houdé*, Nouveau mode de préparation de la spartéine et de ses sels. Idem, t. XIII, p. 39. — *Laborde* et *Legris*, Spartéine. Idem, t. XIV, p. 77. — *Mills*, Spartéine, 3ᵉ série, t. XLIII, p. 332. — *Stenhouse*, Spartéine. Phil. Trans., 1851, 2ᵉ part., p. 422. — *Germain Sée*, Sulfate de spartéine, nouveau médicament du cœur. Bul. de Thér., t. 109, p. 528. — *Houdé*, De la spartéine. Idem, t. 109, p. 510. — *Maslowsky*, De la spartéine dans les affections cardiaques. Idem, t. 113, p. 376. — *Prior*, Valeur clinique de la spartinine. Idem. t. 113, p. 471.

STRYCHNINE. — *Abel* et *Nicholson*, Recherches sur la strychnine. Ann. de Chim. et de Phys., 3ᵉ série, t. XXVII, p. 401. — *Des mêmes*, Sur la décomposition de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 3ᵉ série, t. XVI, p. 305. — *Anderson*, Phosphate de strychnine. Jour. of the Chem. Soc., 1848. — *H. Beckurts*, Oxystrychnine. Deut. Chem. Gesel., 1883, p. 3071. — *Bernelot-Moens*, Contenance en alcaloïde de la graine de strychnine teinté. Jour. de Phar. et de Chim., 4ᵉ série, t. IV, p. 156. — *Blarez* et *Hanriot*, Solubilité de la strychnine dans les acides. Idem, 5ᵉ série, t. VIII, p. 259. — *Bodeker*, Perchlorate de strychnine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, p. 62. — *Bouchardat* et *Richet*, Sur les dérivés chlorés de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 5ᵉ série, t. III, p. 165. — *Brandes*, Chlorhydrate de strychnine et cyanure de mercure. Idem, 3ᵉ série, t. XIV, p. 320. — *Brieger*, Réactions de la strychnine. Jarh., 1850, p. 617. — *Cahours* et *Gal*, Sur la strychnine Jour. de Phar. et de Chim., 4ᵉ série, t. XXIX, p. 30. — *Caventou* et *Pelletier*, Découverte de la strychnine. Ann. de Chim. et de Phys., 2ᵉ série, t. X, p. 142. — *Cérésole*, Valérate et arsénite de strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 4ᵉ série, t. I, p. 265 et 343. — *Claus* et *Merck*, Sels de strychnine. Deut. Chem. Gesel., 1883, p. 2748. — *Corriol*, Note sur l'extraction de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 1ʳᵉ série, t. XI, p. 492. — *Davy*, Moyen de reconnaître la strychnine et ses sels. Idem, 3ᵉ série, t. XXIV, p. 204. — *Delondre* et *Henry*, Extraction de la strychnine. Idem, 2ᵉ série, t. XVI, p. 751. — *Dolfus*, Sulfocyanate de strychnine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXV, p. 221. — *Draggendorf*, Dosage de la strychnine. Zeit. f. Chem., 1866, p. 27. — *Du même*, Solubilité de la strychnine. Jarh., 1865, p. 739. — *Dustan*, *Windham* et *Short*, Séparation quantitative de la strychnine et de la

brucine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 42. — *Ekkerhost*, Chlorhydrate de strychnine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIV, p. 77. — *Étard* et *Gal*, Hydrostrychnine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXI, p. 298. — *Filhol*, Réactifs de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XV, p. 56. — *Fluekiger*, Recherche de la strychnine. Idem, 5e série, t. XV, p. 506. — *Gerhardt*, Strychnine. Rev. scient., t. X, p. 192. — *Gibbs*, Sels de strychnine. Deut. Chem. Gesel., 1871, p. 789. — *Goldschmidt*, Strychnine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIX, p. 191. — *G. Groskost*, De l'action physiologique de la strychnine. Thèse, Paris, 1880. — *Henry*, Extraction de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. IX, p. 401, et t. XVI, p. 751. — *Hanriot*, Dinitrostrychnine, diamidostrychnine, Oxydation de la strychnine Bul. de la Soc. chim., t. XXXIX, p. 195 et 497, et t. XL, p. 162. — *Herzog*, Réactions de la strychnine. Arch. de Phar., t. XLIV, p. 172. — *Hoorweg*, Solubilité de la strychnine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLXVI, p. 76. — *Jahns*, Sur l'hydrate de strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 168. — *Lefort*, Réactions de la strychnine. Rev. scient., t. XVI, p. 355. — *Lextreit*, Note sur le sulfate de strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VI, p. 259. — *Du même*, Combinaison d'iodoforme et de strychnine, t. IV, p. 371. — *Liebig*, Strychnine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XXVI, p. 56. — *Lyons*, Réactions de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIV, p. 138. — *Mack*, Réactions de la strychnine. Rép. f. Phar., 2e série, t. XLII, p. 64. — *Marchand*, Sur un nouveau caractère de la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. IV, p. 200. — *Menetries*, Action du bromure d'éthyle sur la strychnine. Jahr., 1861, p. 542. — *Notus*, Strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIV, p. 194. — *Oppermann*, Action des bicarbonates sur les sels de strychnine. Comp. rend., t. XXI, p. 811. — *Otto*, Réaction de la strychnine. Jour. f. prak. Chem., t. XXXVIII, p. 511. — *Pelletier* et *Dumas*, Strychnine. Ann. de Chim. et de Phys., t. XXIV, p. 176. — *Plugge*, Séparation de la strychnine de l'organisme animal. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 202. — *Rammelsberg*, Sulfate de strychnine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVII, p. 39. — *Regnault*, Iodostrychnine. Ann. de Chim. et de Phys, t. LXVIII, p. 113. — *Robiquet*, Sur la strychnine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XVII. — *Romer*, Acétoxylstrchynine. Zeit. f. Chim., 1871, p. 435. — *Rousseau*, Acide strychnique. Jour. de Chim. méd., 3e série, t. X, p. 1. — *Sciehilone* et *Magnanimi*, Réactions de la strychnine. Gaz. chim. ital., 1882, p. 444. — *Schif*, Action de l'acide chlorhydrique sur la strychnine. Jahr., 1878, p. 910. — *Schmidt*, Polysulfhydrates de strychnine. Bul. de la Soc. chim., t. XXX, p. 88. — *Schutzenberger*, Benzoÿlstrychnine. Ann. der Chem. u Phar., t. CVIII, p. 353. — *Sonnenschein*, Réaction de la strychnine. Fres. Zeit., t. IX, p. 495. — *Stahlschmidt*, Sur la strychnine et la brucine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXXVII, p. 238. — *Stevemann*, Sur la strychnine. Idem, t. XXX, p. 233. — *Vogel*, Réaction de la strychine. Jarh., 1853, p. 686. — *Wanklyn* et *Gamgee*, Oxydation de la strychnine. Jarh. 1868, p. 296. — *Wenzell*, Réaction de la strychnine. Fres. Zeit, t. X, p. 226. — *Wittstock*, Extraction de la strychnine. Traité de chimie de Berzelius. — *Wyrouboff*, Sels de strychnine. Bull. de la Soc. chim., 188, p. 10.

Abeille, De l'emploi du sulfate de strychnine dans le choléra. Bul. de Thér., t. 47, p. 152. — *Annandale*, Traitement de la crampe des écrivains par les injections sous-cutanées de strychnine. Idem, t. 95, p. 237. — *Archambault*, Sulfate de strychnine comme moyen de combattre les excrétions involontaires chez les aliénés. Idem, t. 41, p. 85. — *Bally*, Considérations sur la strychnine et sur son emploi thérapeutique. Idem, t. 14. p. 69. — *Bonafont*, Note sur le traitement du choléra par la strychnine. Idem, t. 47, p. 187. — *Bouillaud*, Strychnine employée par la méthode endermique. Idem, t. 6, p. 292. — *Boullay*, Paralysie liée à la grossesse guérie par la strychnine, t. 44, p. 97 et 244. — *Cade*, Paralysie traumatique des nerfs moteurs oculaires, emploi de la strychnine. Idem, t. 67, p. 89. — *Casper*, Empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 71, p. 44. — *Cervillo*, Paraldehyde comme antagoniste de la strychnine. Idem, t. 105, p. 179. — *Chevandier*, Traitement de la chorée par la strychnine. Idem, t. 42, p. 514. — *Chisolm*, Sur les effets et le mode d'administration de la strychnine. Idem, t. 85, p. 327. — *Constantin Paul*, Des antidotes de la strychnine. Idem, t. 89, p. 521. —

Courty, Des injections locales de strychnine dans le traitement de la paralysie du nerf facial. Idem, t. 65, p. 426. — *Coze*, Recherches sur l'action physiologique de l'uréthane et sur ses propriétés comme antagoniste fonctionnel de la strychnine. Idem. t. 110, p. 337. — *Debange*, Bons effets de la strychnine dans un cas de vomissement incoercible. Idem, t. 82, p. 188. — *Delaunay* et *Wiet*, Influence de la nutrition sur l'empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 101, p. 279. — *Delioux de Savignac*, De l'empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 80, p. 49, 145 et 193. — *Denys*, Sur le mode d'action de la strychnine. Idem, t. 111, p. 474. — *Dolbeau*, Note sur deux cas de chute du rectum guéris au moyen d'injections sous-cutanées de strychnine. Idem, t. 54, p. 538. — *Dujardin-Beaumetz*, Alcoolisme traité par la strychnine. Idem, t. 106, p. 1. — *Falot*, De la valeur relative de l'emploi de la strychnine par la méthode endermique. Idem, t. 51, p. 140. — *Faucon*, Empoisonnement par la strychnine. Arch. gén. de méd., janvier 1883. — *Folker*, Empoisonnement par la strychnine. Bul. de Thér., t. 73, p. 133. — *Forget*, Remarque sur un cas de guérison de chorée par la strychnine. Idem, t, 42, p. 97. — *Foucher*, Chute du rectum chez un enfant guérie par les injections sous-cutanées de strychnine. Idem, t, 58, p. 556. — *Galicier*, Strychnine dans la paralysie. Idem, t. 107, p. 238. — *L. Garnier*, Empoisonnement par la strychnine. Rev. méd. de l'Est, janvier 1883. — *Gérardin*, Un dernier mot sur le traitement du choléra par la strychnine. Bul. de Thér., t. 47, p. 259. — *Griffin*, Amaurose traitée avec succès par la strychnine. Idem, t. 44, p. 97 et 244. — *Guibout*, Remarques sur le tannin comme antidote de la strychnine. Idem, t. 40, p. 476. — *Hewlet*, Empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 81, p. 372. — *Homolle*, Emploi de la strychnine dans l'étranglement intestinal. Idem, t. 35, p, 39. — *Du même*, Bons effets de la strychnine dans l'emphysème pulmonaire. Idem, t. 38, p. 424. — *W. Howe*, Injections hypodermiques de strychnine contre les névralgies. Idem, t. 105, p. 240. — *Husemann*, Valeur thérapeutique de la méthode de Bivine dans le traitement de l'empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 99, p. 429. — *Jose del Olmo*, Cystite catarrhale guérie par des injections de strychnine. Idem, t. 55, p. 37. — *Journel* et *Bonnaud*, Traitement de l'alcolisme par les injections de sulfate de strychnine Idem, t: 108, p. 177. — *Kennard*, Action de la strychnine administrée par la méthode hypodermique. Idem, t. 84, p. 524. — *Lecluyse*, Paralysie de la vessie guérie par les injections de strychnine dans la vessie. Idem, t. 38, p. 373. — *Luton*, De la strychnine dans l'alcoolisme. Idem, t. 99, p. 241, et t. 102, p. 473. — *Machie*, De la strychnine dans l'ascite. Idem, t. 90, p. 469. — *Manci*, Emploi de la strychnine dans le traitement du choléra. Idem, t. 37, p. 29. — *Saint-Martin*, Paralysie de la paupière guérie par les inoculations de strychnine. Idem, t. 36, p. 512. — *Mathieu*, Spasme de l'œsophage guéri par la strychnine. Idem, t. 43, p. 142. — *Miquel*, De la strychnine et de son emploi thérapeutique dans les paralysies. Idem, t. 1, p. 111. — *Du même*, Recherches sur l'action thérapeutique du nitrate de strychnine. Idem, t. 11, p. 246.—*Moreau*, Efficacité de la strychnine dans quelques cas de paralysie ancienne. Idem, t. 39, p. 236.—*Morey*, Du traitement de l'alcoolisme par la strychnine. Idem, t. 89, p. 382.—*Nash*, Traitement de la fièvre intermittente par la strychnine. Idem, t. 74, p. 283. — *Oré*, Sur les expériences de Liebreicht tendant à démontrer que la strychnine est l'antidote du chloral. Idem, t. 83, p. 403. — *Petrequin*, Sur le traitement des paralysies par la strychnine. Idem, t. 18, p. 143. — *Pusey*, Guérison d'un cas d'empoisonnement par la strychnine au moyen d'une injection hypodermique de morphine. Idem, t. 75, p. 333. — *Raynal*, Considérations sur l'empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 68, p. 45. — *Richet*, De l'action de la strychnine à hautes doses sur les mammifères. Idem, t. 99, p. 83. — *Riendcrhoff*, Corps gras comme antidotes de l'empoisonnement par la strychnine. Idem, t. 64, p. 136. — *Rofoldo-Rofoldi*, Possibilité de retarder et de combattre avec succès les effets toxiques de la strychnine par la morphine et l'atropine. Idem, t. 49, p. 41. — *Rouire*, Du traitement de l'atrophie papillaire tabétique par la strychnine. Idem, t. 95, p. 237. — *Scamann*, Amaurose double guérie par la strychnine. Idem, t. 70, p. 284. — *G. Sée*, De la valeur de la strychnine dans le traitement du choléra. Idem, t. 47, p. 183. — *Verlegh*, Amaurose guérie par la strychnine. Ann. de la Soc. de méd. d'Anvers, novembre 1843. — *Tanquerel Desplanches*, De la paralysie saturnine et de son

traitement par la strychnine. Mém., Paris, 1833. — *Thibeaud*, Traitement de la paralysie faciale par la strychnine. Idem, t. 52, p. 519. — *Tillier*, Paralysie diphtérique guérie par la strychnine. Idem, t. 58, p. 422. — *Trousseau*, Tremblement mercuriel traité avec succès par la strychnine. Idem, t. 48, p. 524.

TAXINE. — *Lucas*, Sur la taxine. Jarh., 1856, p. 550. — *Marmé*, Taxine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXIII, p. 494. — *Marmé* et *Husemann*, Taxine. Bul. de la Soc. de chim., t. XXVI, p. 417.

THALICTRINE. — *Doassans*, Thalictrine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. II, p. 329. — *Doassans* et *Hanriot*, Thalictrine. Idem, t. II, p. 328. — *Doassans* et *Mourrut*, Alcaloïdes du thalictrum macrocarpum. Idem, t. I, p. 509. — *Harsten*, Alcaloïdes des racines de l'Isopyrum thalictroïdes. Idem, 4e série, t. XVIII, p. 160.

THALLINE. — *Boymond*, Thalline. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XI, p. 225.

Anserow, Action comparée de la thalline, de l'antifibrine et de l'antipyrine. Bul. de Thér., t. 112, p. 173.

THÉBAICINE. — *O. Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CLIII, p. 47, 1870.

THÉBAINE. — *Anderson*, Thébaïne. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXVI, p. 179. — *Couerbe*, Sur la thébaïne. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. LIX, p. 155. — *Hesse*, Ann. der Chem. u. Phar., t. CLIII, p. 69. — *Howard*, Recherches sur la thébaine. Deut. Chem. Gesel., 1884, p. 527. — *Kane*, Étude de la thébaine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XIV, p. 9. — *Liebig*, Thébaine. Idem, t. XXVI, p. 60. — *Pelletier*, Sur la thébaine. Jour. de Phar., t. XXI, p. 569.

Bouchut, Recherches thérapeutiques sur la thébaïne. Bul. de Thér., t. 82, p. 289 et 337.

THÉBÉNINE. — *O. Hesse*, Sur la thébénine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CLIII, p. 47, 1870.

THÉOBROMINE. — *Biedermann*, Sels de théobromine. Arch. Phar., 2e série, t. XXI, p. 175. — *Fischer*, Oxydation de la théobromine. Ber., t. XV, p. 32. — *Glasson*, Théobromine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LVI, p. 340. — *Joergensen*, Triiodure de théobromine. Bul. de la Soc. chim., t. XIII, p. 180. — *Keller*, Cristallisation de la théobromine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XCII, p. 75. — *Maly* et *Andreasch*, Recherches sur la théobromine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 247, et t. XL, p. 561. — *Maly* et *Hinterberger*, Action du brome sur la théobromine. *Monats.*, für Chem., t. III, p. 85. — *Mitscnerlich*, Solubilité de la théobromine. Jahr., 1859, p. 595. — *Philips*, Ethylthéobromine. Ber., t. IX, p. 1308. — *Rochleder*, Oxydation de la théobromine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, p. 9. — *Schmidt* et *Pressler*, Sur la théobromine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IX, p. 420. — *Strecker*, Transformation de la théobromine. Idem, 3e série, t. XXXIX, p. 305. — *Treumann*, Solubilité de la théobromine. Jahr., 1878, p. 872. — *Trojanowski*, Dosage de la théobromine. Idem, 1877, p. 1206. — *Wolframne*, Dosage de la théobromine. Fres. Zeit., t. XVIII, p. 346. — *Woskbesensky*, Théobromine. Ann. der Chem. u. Phar., t. XLI, p. 125.

THIOTÉTRAPYRIDIME (voir NICOTINE).

TRIGONELLINE. — *Jahns*, Alcaloïdes du fenugrec. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIII, p. 531, et t. XVII, p. 117.

TRIMÉTHYLAMINE (voir PROPYLAMINE).

TROPÉINES. — *Ladenburg*, Tropéine, Ber., t. XIII, p. 106, 108, 1081, 1083 et 1086, t. XV, p. 1026 et 1027. — *Ladenburg*, *Mayer* et *Schultz*, Sur les tropéines. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 188.

TROPIDINE. — *Ladenburg*, Étude sur la tropidine. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. XXX, p. 539. — *Du même*, Tropidine et dérivés. Ber., t. XII, p. 946; t. XIII, p. 252, t. XIV, p. 2130, et t. XV, p. 1029.

TROPIGÉNINE. — *Merling*, Sur la tropigénine. Ber., t. XV, p. 289.

TROPINE. — *Kraut*, Tropine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CXXVIII, p. 281, et t. CXXXIII, p. 87. — *Ladenburg*, Recherches sur la tropine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. VI, p. 62. — *Du même*, Étude sur la tropine. Bul. de la Soc. chim., t. XIV, p. 27 et 28; t. XXXV, p. 144 et 637; t. XXXVII, p. 40 et 41, et t. XXXVIII, p. 471 et 472. — *Laden-*

burg et *Ruegheimer*, Recherches sur la tropine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. IV, p. 111. — *Merling*, Étude sur la tropine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVI, p. 42 et 520, et t. XXXVIII, p. 37. — *Du même*, Sur la tropine. Jour. de Phar. et de Chim.; 5e série, t. VI, p. 51.

Tyrosine. — *Barth*, Dérivés de la tyrosine. Bul. de la Soc. chim., 1866, t. V, p. 307. — *Beyer*, Amidotyrosine. Idem, 1867, t. VIII, p. 368. — *Blendermann*, État naturel de la tyrosine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 1205. — *Erlenmeyer* et *Schœffer*, Formation de la tyrosine. Rép. de Chim., 1861, p. 32. — *Frœhde*, Oxydation de la tyrosine. Idem, 1860, p. 376. — *Gintl*, Chlorhydrate de tyrosine. Bul. de la Soc. chim., 1870, t. XIII, p. 307. — *Gorup-Besanez*, Dibromotyrosine. Idem, 1863, p. 378. — *Hofmann*, Réaction de la tyrosine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXVII, p. 123. — *Hinterberger*, Tyrosine. Idem, t. LXII, p. 72. — *Hufner*, Constitution de la tyrosine. Zeit. für Chem., 1868, p. 391. — *Kaufmann*, Formation de la tyrosine. Deut. Chem. Gesel., 1878, p. 509. — *Ladenburg*, Constitution de la tyrosine. Idem, t. VI, p. 129. — *Leyer* et *Koller*, Tyrosine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXIII, p. 332. — *Liebig*, Sur la tyrosine. Idem, t. LVII, p. 62, et t. LXII, p. 269. — *Lippman*, Recherches sur la tyrosine. Deut. Chem. Gesel., 1884, p. 2835. — *Manthner*, Propriétés de la tyrosine. Monats. für Chem., t. III, p. 343. — *Menozzi*, Caractères de la tyrosine. Deut. Chem. Gesel., 1882, p. 529. — *L. Meyer*, Propriétés de la tyrosine. Bul. de la Soc. chim., 1865, t. III, p. 305. — *Neubauer*, Tyrosine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CVI p. 72. — *Newski*, Sur la tyrosine. Bul. de la Soc. chim., 1872, t. XVII, p. 180. — *Ost*, Formation de la tyrosine. Jour. prak. Chim., 2e série, t. XII, p. 159. — *Piria*, Tyrosine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 251. — *Schmidt* et *Nasse*, Caractères de la tyrosine. Idem, t. CXXXIII, p. 211. — *Schmetzer*, Sur la tyrosine, Inaugural. dissert., Erlangen, 1862. — *Schultze* et *Barbieri*, Mode de formation de la tyrosine. Deut. Chem. Gesel., 1878, p. 710 et 1234. — *Schutzenberger*, Tyrosine. Bul. de la Soc. chim., 1874, t. XXI, p. 265, et 1875, t. XXIV, p. 145. — *Strecker*, Dérivés nitrés de la tyrosine. Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXIII, p. 70. *Stædeler* et *Frerichs*, Tyrosine. Jarh. für Chem., 1855, p. 729; 1856, p. 702. — *Thudichum* et *Wanklyn*, Réaction de la tyrosine. Bul. de la Soc. chim., 1870, t. XIII, p. 466. — *Vintschgau*, Sels de tyrosine. Idem, 1871, t. XV, p. 296. — *Warren*, *De la Rue*, Tyrosine. Ann. der Chim. u. Phar., t. LXIV, p. 35. — *Weyl*, Formation de la tyrosine. Deut. Chem Gesel., 1879, p. 354.

Ulexine. — *Gerrard*, Ulexine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XIV, p. 334 et 469.

Ustilagine. — *Rademaker* et *Fischer*, Ustilagine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVI, p. 359.

Vératralbine. — *Wright* et *Luff*, Sur la vératralbine. Deut. Chem. Gesel., 1879, p. 1214.

Vératrine. — *Bosetti*, Veratrum officinale. Bul. de la Soc. chim., t. XL, p. 246. — *Couerbe*, Vératrine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. LII, p. 352. — *Delondre*, Préparation de la vératrine. Jour. de Phar. et de Chim., 3e série, t. XXVIII, p. 417. — *Heller*, Sels de vératrine. Jour. f. Prak. Chem., t. XII, p. 229. — *Husemann* et *Marmé*, Principes actifs de l'ellébore. Jour. de Phar. et de Chim., 4e série, t. II, p. 258. — *Langlois*, Sels de vératrine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XXXIV, p. 278, et t. XLVIII, p. 502. — *Meissner*, Neues Jour. von Trommsdorf, 1818, t. V, p. 3. — *Merck*, Sur la vératrine. Jour. de Phar. et de Chim., 1re série, t. XVI, p. 380. — *Pelletier* et *Caventou*, Vératrine. Ann. de Chim. et de Phys., 2e série, t. XIV, p. 69. — *Righini*, Extraction de la vératrine. Jour. de Phar. et de Chim., 2e série, t. XXIII, p. 520. — *Schmidt* et *Köpper*, Sels de vératrine. Deut. Chem. Gesel, 1876, p. 1115. — *Schultze*, Réaction de la vératrine. Ann. der Chem. u. Phar., t. CIX, p. 177. — *Trapp*, Réaction de la vératrine. Jour. de Phar. et de Chim, 3e série, t. XLIV, p. 256 et 468. — *Weigelin*, Alcaloïdes des graines de cévadille. Idem, 4e série, t. XVI, p. 231. — *Wright*, Alcaloïdes du Veratrum viride et sabadilla. Chem. Soc. of London, t. XXXIII, p. 338, et t. XXXV, p. 405. — *Wright* et *Luff*, Alcaloïdes du veratrum. Bul. de la Soc. chim., t. XXXIV, p. 61.

Aran, Recherches sur l'emploi de la vératrine dans le traitement des maladies fébriles et

en particulier de la pneumonie. Bul. de Thér., t. 45, p. 5 et 8. — *Du même*, Emploi de la vératrine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Idem, t. 45, p. 385. — *Bitot*, Des avantages de la vératrine dans les affections cardio-vasculaires non encore parvenues à la période cachectique. Comp. rend. de l'Assoc. franç. pour l'avancement des Sciences, p. 872, session de Bordeaux, 1872. — *Bertrand*, Traitement des névralgies par la vératrine. Bul. de Thér., t. 72, p. 139. — *Bouchard*, Action de la vératrine. Gaz. hebdom., 1869. p. 323. — *Bouchut*, Rhumatisme articulaire aigu, traitement par la vératrine. Bul. de Thér., t. 75, p. 471. — *Chéron, J.*, Prurit généralisé ou localisé et vératrine. Le Praticien, 24 mars 1884. — *Cunier*, Recherches sur l'usage externe de la vératrine. Bul. de Thér., t. XIV, p. 8. — *Debout*, De la vératrine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu chez les enfants. Idem, t. 63, p. 35. — *Esche*, De veratrinæ effectibus. Inaug. dissert. Lip., 1836. — *Faivre* et *Leblanc*, Mémoire sur l'action physiologique de la vératrine. Comp. rend. de l'Acad. des Scien., 1854, t. XXXIX, p. 1166. — *A. Fauchey*, Recherches sur les propriétés physiologiques de la vératrine. Thèse, Paris, 1866. — *Féris*, Traitement des tremblements par la vératrine. Soc. de Biol., 7 juillet 1883. — *L. Gebhort*, Recherches comparatives sur l'action physiologique et thérapeutique de la vératrine et de la strychnine. Union méd., 1847, p. 418. — *Gintrac*, Emploi de la vératrine dans les maladies du cœur. Bul. de Thér., t. 50, p. 427. — *Ghiglia*, Nouveaux faits à l'appui de la vératrine dans le traitement des affections aiguës de poitrine. Idem, t. 56, p. 109. — *L. Hirt*, Veratrinam quam habeat vim in circulationem, respirationem et nervos motorios? inaug. dissert. Vratislaviæ, 1867. — *A. Högyes*, Die Wirkung einiger alkaloïde auf die Körpertemperatur. Arch. f. experim. Path. und Pharmak., 1881, p. 134. — *Klingner*, Emploi de la vératrine en applications externes, particulièrement dans le traitement des affections scrofuleuses des jointures. Bul. de Thér., t. 46, p. 190. — *Kölliker*, Vératrine, physiologische, untersuchungen über die Werkung einiger gifte. Virchow's Arch., 1856, p. 257. — *Labbée*, De l'action du Vratrum viride sur la température et sur le pouls dans quelques maladies. Gaz. méd. de Paris, 1868, p. 584. — *Martin*, Des effets de la vératrine et de son efficacité dans le traitement de l'irido-choroidite rhumatismale. Bul. de Thér., t. 70, p. 188. — *M. Mendelssohn*, Sur quelques particularités de la courbe de contraction d'un muscle empoisonné par la vératrine. Comp. rend. et mémoire de la Soc. de Biol., 1883, p. 143. — *A. Mossel*, Essai sur la vératrine. Thèse, Paris, 1868. — *V. Nivet* et *A. Giraud*, Rapport sur un triple empoisonnement par le varaire blanc, extraction de la vératrine. Gaz. hebd., 1861, p. 499. — *Oulmont*, du Veratrum viride et de son action physiologique et thérapeutique. Bul. de Thér., t. LXXIV, p. 145. — *Pecholier* et *Redier*, Sur l'action physiologique de la vératrine. Idem, t. 105, p. 430. — *Pegaitaz*, De la vératrine employée dans les injections hypodermiques. Idem, t. 78, p. 377. — *Piédagnel*, Traitement du rhumatisme articulaire aigu par la vératrine. Idem, t. 43, p. 141. — *Provost*, Recherches expérimentales relatives à l'action de la vératrine. Thèse, Paris, 1867. — *Trousseau*, De la vératrine dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Idem, t. 44, p. 425. — *Turnbull*. Emploi de la vératrine. Idem, t. 12, p. 218. — *Vannaire*, Emploi topique de la vératrine contre les douleurs qui accompagnent la menstruation. Idem, t. 60, p. 181. — *L. Van Praag*, Vératrine, toxicologische, pharmakodynamische Studien Virchow's Arch., 1854, p. 252.

Vicine. — *Ritthausen*, Vicine. Bul. de la Soc. chim., t. XXXVIII, p. 23. — *Du même*, Alcaloïde du Vicia sativa. Jour. f. prak. Chem., 2e série, t. XXIV, p. 202.

Viridine. — *G. Thenius*, Viridine. Rép. de Chim. appl., 1862, p. 184.

Wrigthine. — *R. Haines*, De la wrightine. Phar. Jour. Trans., 2e série, t. VI, p. 432. — *J. Stenhouse*, Recherches sur la wrightine. Idem, t. V, p. 493. — *H. Warmecke*, Sur la wrightine et l'oxywrightine. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. XVII, p. 625.

Xanthoxyline. — *Heckel* et *Fr. Schlagdenauffer*, De l'écorce du bois piquant Xanthoxylum piperitum et de sa composition chimique. Jour. de Phar. et de Chim., 5e série, t. 10, p. 141. — *Moffit*, Sur le Xanthoxylum fraxinum. Idem, t. XV, p. 281. — *Stenhouse*, Sur la xanthoxyline. Phar. Jour. and Trans., 1857, t. XIII, p. 423; t. XVII, p. 119.

